

Aus dem Institut für Neuropathologie im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. J. Cervos-Navarro

Einfluß der chronischen Hyperkapnie
auf das zentrale Nervensystem

Inaugural – Dissertation
zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Josef Birkle
Eppishausen

1977

Aus dem Institut für Neuropathologie im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. J. Cervós-Navarro

Einfluß der chronischen Hyperkapnie
auf das zentrale Nervensystem

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Josef Birkle

Eppishausen

Referent: Professor Dr. med. Frank Matakas

Korreferent: Professor Dr. med. H.P. Koepchen



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbe-
reiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 22. 9. 1977

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	4
2. METHODIK	6
2.1. Haltung der Tiere	6
2.2. Technik der Untersuchungen	7
2.3. Bearbeitung zur morphologischen Untersuchung	8
3. ERGEBNISSE	10
3.1. Physiologie	10
Verhalten, Atmung, Gewichtsverlauf, Blutgase	
Elektrolyte	
3.2. Morphologie	24
Evansblau, Lichtmikroskopie des Gehirns,	
Elektronenmikroskopie, Histochemie, Licht-	
mikroskopie der Körperorgane	
4. DISKUSSION	40
4.1. Physiologische Veränderungen	
4.1.1. Zentrales und peripheres Nervensystem	40
4.1.2. Herz und Kreislauf	42
4.1.3. Atmung	43
4.1.4. Säure-Basen- und Elektrolythaushalt	44
4.1.5. Hirndurchblutung	46
4.1.6. Elektroenzephalogramm	49
4.1.7. Blut-Hirn-Schranke	54
4.2. Morphologische Veränderungen	56
Lichtmikroskopie, Histochemie,	
Elektronenmikroskopie	
5. ZUSAMMENFASSUNG	59
6. LITERATURVERZEICHNIS	61

1. EINLEITUNG

Kohlendioxyd hat auf das Gehirn eine erhebliche Wirkung. In höheren Konzentrationen eingeatmet, wirkt es akut wie ein Narkotikum. Es kommt über Somnolenz zum Koma. Im Elektroenzephalogramm (EEG) führt die Hyperkapnie zu einer Amplitudenverminderung, evtl. bis zum isoelektrischen EEG. Bei chronischer Hyperkapnie im Gefolge einer respiratorischen Insuffizienz kommt es zwar zu einer Erhöhung der Toleranzschwelle, doch sind auch hier bei Werten von mehr als 60 mm Hg CO_2 im arteriellen Blut Apathie und Somnolenz beschrieben worden (Valero et al., 1971).

CO_2 wirkt ferner massiv auf die Hirndurchblutung ein. Es gibt neben Kohlendioxyd keine Substanz, die eine ähnlich starke Wirkung auf die zerebrale Durchblutung hätte. Eine Steigerung der CO_2 -Spannung im arteriellen Blut von 36 auf 65 mm Hg führt zur Verdopplung der Hirndurchblutung. Bei einer Hypokapnie von 17 mm Hg wird die Hirndurchblutung auf 44% des Normalwertes reduziert (Alberti et al., 1975). Diese Werte gelten für den akuten Versuch. Bei chronischer Veränderung der CO_2 -Spannung ist die Wirkung vermindert (Agnoli 1968, Gottstein u. Mitarb., 1964).

Schließlich scheint das CO_2 auch auf die Blut-Hirn-Schranke einzuwirken. Es gibt mehrere Autoren, die berichten, daß bei chronischer Hyperkapnie Substanzen, die normalerweise die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren, nun im Hirngewebe nachgewiesen werden können (Clemenson et al., 1958; Hochwald u. Mitarb., 1973). Diese Tatsache hätte erhebliche Bedeutung für die Pharmakokinetik in Fällen von Hyperkapnie (Goldberg et al., 1961 u. 1963).

Auch morphologische Veränderungen sind als Folge einer chronischen Hyperkapnie bekannt (Erbslöh, 1958). Vereinzelt wurden bei Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz diffuse, besonders subcortical gelegene Entmarkungen der Großhirnhemisphären beobachtet (Matakas, persönliche Mitteilung).

So vielfältig die Wirkungen des CO₂ auf das Gehirn sind, so dunkel ist doch auch deren Bedeutung. Die unter Umständen extreme Wirkung der Kohlensäure auf die elektrische Aktivität des Cortex, die bei genügend hoher Konzentration in kürzester Zeit zum isoelektrischen EEG führen kann, ist doch in erstaunlich kurzer Zeit reversibel. Im Experiment konnten keine schwerwiegenden Nachwirkungen festgestellt werden (Betz et al., 1969). Die Wirkung der Kohlensäure auf die Hirndurchblutung steht somit anscheinend in keinem Verhältnis zur Wirkung auf die Funktionsfähigkeit. Während z.B. ausreichendes Sauerstoffangebot für das Gehirn lebenswichtig ist, hat der Sauerstoff nur eine geringe Wirkung auf die Hirndurchblutung. Dieses erscheint, zumindest von einem teleologischen Standpunkt aus, unverständlich.

Die Wirkungen der Hyperkapnie auf die Blut-Hirn-Schranke und hinsichtlich morphologischer Veränderungen sind bislang nur ungenügend untersucht worden. Angesichts dieser Tatsachen erschien eine Untersuchung über die Wirkung der chronischen Hyperkapnie gerechtfertigt.

Primäres Ziel der Untersuchung war die Morphologie. Mit Hilfe der konventionellen histologischen Technik, der Histochemie und der Elektronenmikroskopie sollte nachgeforscht werden, ob die chronische Hyperkapnie zu strukturellen Veränderungen führt. Angesichts der bislang fehlenden Untersuchungen müssen auch negative Ergebnisse als mitteilenswert erscheinen.

Die Laboruntersuchungen, die Ableitung des Elektroenzephalogrammes und die Prüfung der Blut-Hirn-Schranke wurden neben der morphologischen Untersuchung nur begleitend durchgeführt. Sie erheben keinesfalls den Anspruch auf Vollständigkeit. Es erscheint aber sinnvoll sie mitzuteilen, weil dadurch das Hauptziel dieser Arbeit, die Beschreibung der Morphologie, doch in einem besseren Kontext betrachtet werden kann.

2. METHODIK

2.1. Haltung der Tiere

Für die Versuchsserien wurden 13 Kaninchen, die zwischen 6 und 12 Monate alt und weiblichen Geschlechts waren, benutzt. Die Tiere wogen zwischen 3000 und 4000 g. Als Kontrolltiere dienten 6 Kaninchen mit denselben Merkmalen.

Um die Kaninchen während der Versuchsdauer von sieben bzw. acht Wochen in einer konstanten Kohlensäure-Luftatmosphäre halten zu können, wurde ein Plexiglaskäfig angefertigt, der durch Schiebefallen, die zusätzlich mit Ärmeln zum Hantieren in der Box versehen waren, ein halbgeschlossenes System ergab. Die Gaszufuhr erfolgte aus Kohlensäure- und Sauerstoffgasflaschen über Rotameter. Der CO_2 -Gehalt der Atemluft wurde laufend durch einen URAS (Ultrarotabsorptionsschreiber) angezeigt. Um ein Abweichen der O_2 -Konzentration vom Normbereich nicht zu übersehen, wurden in Abständen von einer Woche Luftproben nach der Methode von SCHOLANDER auf ihren Sauerstoffgehalt hin untersucht.

Zu Beginn des Versuchs wurde der CO_2 -Anteil des Luftgemisches im Käfig durchschnittlich jeden zweiten Tag um 1 Volumprozent gesteigert - vorausgesetzt, die Tiere hatten sich an die momentane Atmosphäre adaptiert. Nach Erreichen der angestrebten Konzentration von 9 Vol-% Kohlensäure wurde diese für den Rest des Versuches beibehalten. Der O_2 -Gehalt lag konstant bei 20 Vol-%.

Ein zu starkes Ansteigen der Luftfeuchtigkeit und der Temperatur im Innern des Käfigs wurde durch innerhalb der Box installierte Kühlschlangen, die von Leitungswasser durchflossen wurden, verhindert. Über einen aufgeteilten Einschubtrog konnten die Kaninchen mit handelsüblichem Trockenfutter und Wasser versorgt werden. Wegen der Tendenz eines Kaliumabfalles im Serum (beobachtet im Vorversuch und im ersten Versuch) setzten wir während der zweiten Versuchsserie dem

Wasser geringe Mengen von Kaliumionen in Form von Kalinor-Brausetabletten zu.

Den gleichen Versuchsbedingungen - mit Ausnahme, daß sie keine CO_2 -angereicherte Luft einatmeten - wurden anschließend 6 Kontrolltiere unterzogen.

2.3. Technik der Untersuchungen

Während der Blutentnahmen waren die Kaninchen in einen der Tiergestalt angepaßten Kasten gesteckt, der von außen so mit dem Sammelkäfig verbunden werden konnte, daß der Kopf der Tiere noch in den Käfigraum ragte, und die Kaninchen das CO_2 -Luftgemisch atmeten. Das aus der Ohrarterie abgenommene Blut wurde heparinisiert und eisgekühlt bis zur Blutgasanalyse aufbewahrt. Die Werte für pH, pCO_2 und Standardbikarbonat wurden mit Hilfe der mikroanalytischen Methode nach ASTRUP ermittelt, die O_2 -Drucke durch den Combinalysator der Fa. Eschweiler. Außerdem wurden der Hämatokritwert und die Serumwerte für Kalium und Natrium bestimmt.

Das Elektroenzephalogramm wurde mit 4 Nadelelektroden, von denen je zwei paramedian fronto-occipital befestigt wurden, auf einen Elektroenzephalographen (Typ EEG 4m der Fa. Schwarzer) abgeleitet. Die Aufzeichnung erfolgte einmal mit dem Schreiber des Gerätes, zum zweiten auf Band mit Hilfe eines Meßmagnetbandgerätes (Typ 7001 der Fa. Brüel & Kjaer). Bei der weiteren Aufarbeitung des EEG's wurde dieses im Bereich von 0,5 Hz bis 35,5 Hz in 6 Frequenzbereiche aufgegliedert. Durch einen Frequenzanalysator (Typ FRA der Firma Radiometer) und einen Pegelschreiber (Typ 230 S der Fa. Brüel & Kjaer) wurden die Amplituden bzw. Intensitäten der jeweiligen Bereiche im Dezibel-Maßstab aufgezeichnet. Die Mittelwerte der einzelnen Messungen wurden als Punkte in ein Zeitdiagramm (Ordinate in Dezibel, Abszisse in Tagen bzw. Wochen) eingetragen.

2.3. Bearbeitung zur morphologischen Untersuchung

Am Ende der Untersuchungsperiode wurden den Tieren etwa 6 Stunden vor dem Tode 10 ml einer 2 %-igen Evansblau-Lösung intravenös gespritzt. (Diese Indikatorsubstanz ist ein Diazofarbstoff, der sich in kürzester Zeit mit den Serumalbuminen zu einem Komplex verbindet.)

Die Tiere wurden ohne vorherige Narkose durch Dekapitation getötet. Innerhalb von 5 Minuten wurde die Schädelhöhle eröffnet und ein 1 bis 2 g schweres Stück Hirngewebe aus dem parietalen Bereich entnommen und in flüssigem Isopentan tiefgefroren. Für die Elektronenmikroskopie wurden kleine Stücke aus dem Parietalhirn geschnitten und sofort in 5 %-ige, gepufferte (pH 7,30) Glutaraldehydlösung gebracht. Das restliche Hirngewebe kam in toto in 10 %-iges Formalin für die lichtmikroskopische Untersuchung. Daran schloß sich die Eröffnung der Brust- und Bauchhöhle. Nach der Inspektion des Situs wurden Teile von Herz, beiden Lungen, Leber, Milz, linker Niere, Muskulatur aus dem M. Quadriceps und Teile des N. Ischiadicus entnommen und in Formalin gelegt.

Für die lichtmikroskopische Untersuchung wurde das Material nach der Formalinfixierung in Paraffin eingebettet. Die Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin (H.E.), das Gehirn nach der NISSL-Methode mit Kresylviolett gefärbt. Außerdem wurde an den Hirnschnitten eine Markscheidendarstellung nach WÖLKE und eine Fettfärbung mit Sudan IV durchgeführt.

Das Material für die Elektronenmikroskopie wurde nach der Fixierung in Glutaraldehyd in eine Saccharose-Waschlösung übertragen, danach mit OsO_4 nachfixiert, nach Entwässerung in Vestopal W eingebettet und mit dem Ultratom zu Dünnschnitten von 200 nm verarbeitet. Diese wurden mit dem Elektronenmikroskop von ZEISS (Typ EM 9A) untersucht.

Die tiefgefrorenen Gewebstückchen für die histochemischen

Untersuchungen wurden bei -20 Grad Celsius mit dem Gefrier-mikrotom (Kryomat) in etwa 18 μ dicke Schnitte zerlegt. Nach dem langsamen Auftauen wurden die Schnitte in die jeweilige Inkubationslösung gebracht, die das spezifische Substrat für den Enzymnachweis und Indikatorsubstanzen bei einem optimalen pH-Wert enthielt. Daran schloß sich ein Spülgang, gegebenenfalls eine Nachfixation in 10 %-igem Formalin, eine Entwässerung in einer aufsteigenden Alkoholreihe und das Einbetten in Eukitt.

In der Folge werden die einzelnen untersuchten Enzyme und die Methoden, mit denen sie nachgewiesen werden, aufgeführt:

1. die Adenosintriphosphatase (ATPase) mit der Metallsalz-Methode nach PADYCUA (1955a, 1955b)
2. die alkalische Phosphatase (aP) mit der Metallsalz-Methode nach GOMORI (1952)
3. die saure Phosphatase (sP) mit der Azofarbstoff-Methode nach DAVIS (1959), in der Modifikation von BARKA (1960)
4. die unspezifische Esterase mit der Azofarbstoff-Methode nach SPANNHOF (1967)
5. die Acetylcholinesterase durch die Metallsalz-Methode mit Acetylthiocholin nach GOMORI (1952)
6. die DPN-Reduktase durch Formazanbildung mit Nitro-BT nach NOVIKOFF et al. (1958a, 1958b)
7. die Laktatdehydrogenase (LDH) mit der Tetrazolium-Methode nach HESS et al. (1958), in der Modifikation von PEARSE (1961)

3. ERGEBNISSE

3.1. Physiologie

Verhalten, Atmung, Gewichtsverlauf, Blutgase, Elektrolyte und EEG

Am Anfang des Versuches entfalteten die Kaninchen eine rege motorische Aktivität. Nach etwa zwei Wochen - mit steigendem CO_2 -Anteil in der Atemluft - wurden die Tiere immer träger und apathischer und lagen meistens auf dem Rost des Plexi-glaskäfigs. Gegen Ende der Versuchsperiode waren die Hüpfbewegungen auffallend steif. Zu diesem Zeitpunkt fielen auch vermehrtes Kratzen und singultusähnliche Muskelkontraktionen auf. Der anfangs ausgeprägte Putztrieb verlor sich mit der Zeit, so daß einige Kaninchen immer stärker verschmutzten.

Die Atemfrequenz, die normalerweise 40 bis 65 pro Minute beträgt, stieg bei CO_2 -Konzentrationen der Atemluft bis 3 Vol-% auf 100 bis 200 Atemzüge/Minute. Bei höherem CO_2 -Anteil sank die Frequenz auf 50 bis 100 pro Minute und betrug bei 10 Volumenprozent inspiratorischen CO_2 -Gehaltes um 60/Minute. Auch der Atemtyp veränderte sich zu einer tiefen, zum Teil stoßweisen Atmung - ähnlich einer KUSSMAUL'schen Atmung.

Zusammen mit der Dämpfung der Spontanmotorik fiel auch die Nahrungsaufnahme ab. Die Tiere nahmen um 30 % weniger Futter und um 25 % weniger Flüssigkeit als am Versuchsbeginn zu sich. Die Folge war eine Gewichtsabnahme von einem mittleren Ausgangsgewicht von 3491 g auf 2825 g am Versuchsende (Tab.1). Von allen Tieren starb vor Versuchsende ein Kaninchen, ein weiteres mußte vorzeitig getötet werden. Beide Tiere waren extrem kachektisch und hatten etwa 50 % ihres Ausgangsgewichtes verloren. Die Todesursache war unklar.

Tiere	mittleres Gewicht bei Versuchsbeginn	mittleres Gewicht bei Versuchsende	Differenz
	g	g	
Kaninchen mit Hyperkapnie	3491 (n = 13)	2825 (n = 11)	- 19 %
Kontrolltiere	3434 (n = 6)	3500 (n = 6)	+ 1,9 %

Tab. 1

Bei den Kontrolltieren, die in der Plexiglasbox lebten, ergab sich keine Veränderung des Verhaltens. Sie wiesen am Ende der Kontrollperiode keine Anzeichen von Verschmutzung auf und hatten sogar etwas an Gewicht zugenommen. Ihre Atemfrequenz betrug durchweg 50 bis 70 pro Minute.

Den Verlauf der Blutgaswerte zeigen die Tabellen 2 und 3 (Einzelmeßwerte). Demnach wurde der pH-Wert des arteriellen Blutes während des langsamen Steigens der inspiratorischen CO_2 -Konzentration durch Gegenregulation des Körpers konstant gehalten, obwohl der mittlere Kohlensäurepartialdruck des Blutes von einem Ausgangswert von 28,8 mm Hg auf fast 60 mm Hg anstieg. Das Ausmaß dieser CO_2 -Retention bedeutete eine schwere Hyperkapnie. Eine respiratorische Azidose konnten wir bei unseren Blutgasanalysen nicht beobachten, da der Organismus den Säure-Basen-Haushalt metabolisch korrigierte, und zwar durch einen Anstieg des Standardbikarbonatspiegels von 17,2 auf 28,0 mval/l. Da der Anteil der O_2 -Konzentration in der Atemluft konstant war, wies der Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut nur geringe physiologische Schwankungen zwischen 94,4 und 112,6 mm Hg auf. Als ein weiteres Zeichen dafür, daß während der Experimente keine Hypoxämie bestand, kann man das Nichtansteigen des Hämatokritwertes betrachten. Die Serumwerte von Natrium und Kalium zeigten im Verlauf des Versuches bei keiner Gruppe eine

signifikante Veränderung.

Bei den Kontrolltieren ergaben sich keine Abweichungen von der Norm (Tabb. 3 und 5).

Tab. 2a

Blutgase und Elektrolyte (arteriell)

Mittelwerte - gebildet aus den Einzelwerten aller am Versuch beteiligten Tiere

Versuchstiere des 1. Versuches (n = 6)

	Versuchs- beginn	nach 3 Wochen	nach 5 Wochen	nach 7 Wochen
CO ₂ -Konzentr. in der Box (Vol-%)	0	4	6	8
pH-Wert	7,29	-	7,31	7,31
pCO ₂ (mm Hg)	27,9	-	36,3	56,9
Standardbi- karbonat (mval/l)	15,9	-	22,0	27,0
pO ₂ (mm Hg)	95,8	-	68,0	83,5
Hämatokrit (%)	34,9	25,0	28,1	25,4
Natrium (mMol/l)	140	154	148	139
Kalium (mMol/l)	6,07	4,26	3,95	4,75

Tab. 2a

Versuchstiere des 2. Versuches (n = 6)

	Versuchs- beginn	nach 3 Wochen	nach 5 Wochen	nach 7 Wochen
CO ₂ -Konzentr. in der Box (Vol-%)	0	6	8	9
pH-Wert	-	7,30	7,35	7,34
pCO ₂ (mm Hg)	-	45,5	44,0	64,5
Standardbi- karbonat (mval/l)	-	21,4	23,0	30,0
pO ₂ (mm Hg)	-	112,6	120,9	116,4
Hämatokrit (%)	-	36,0	34,0	31,0
Natrium (mMol/l)	-	138	140	144
Kalium (mMol/l)	-	4,63	4,36	5,02

Tab. 2b

Kontrolltiere (n = 6)

	Ausgangs- wert	nach 3 Wochen	nach 5 Wochen	nach 7 Wochen
pH-Wert	7,36	7,38	7,36	7,41
pCO ₂ (mm Hg)	30,5	26,7	30,7	28,0
Standardbi- karbonat (mval/l)	18,6	18,3	18,8	20,5
pO ₂ (mm Hg)	101,1	97,2	95,6	94,6
Hämatokrit (%)	35,6	34,0	33,0	31,0
Natrium (mMol/l)	140	143	139	140
Kalium (mMol/l)	4,20	3,55	3,41	3,74

Tab. 3

Arterielle Blutgase und Serumelektrolyt

Einzelmeßwerte

Tab. 4

Versuchstier KB 3

Zeit	Versuchsbeginn	3 Wochen	5 Wochen	7 Wochen
CO ₂ in der Bo _x (Vol-%)	0	4	8	8
pH	7,40	-	-	7,32
pCO ₂ (mm Hg)	28,5	-	-	51,0
Standardbi-Karbonat (mval/l)	16,6	-	-	23,3
pO ₂ (mm Hg)	108,2	-	-	87,7
Hämatokrit (%)	32,0	30,0	-	26,0
Natrium (mMol/l)	135	159	-	138
Kalium (mMol/l)	6,95	4,50	-	5,00

Versuchstier KB 4

Zeit	Versuchsbeginn	3 Wochen	5 Wochen	7 Wochen
CO ₂ in der Bo _x (Vol-%)	0	4	8	8
pH	7,21	-	-	7,29
pCO ₂ (mm Hg)	28,2	-	-	49,0
Standardbi-karbonat (mval/l)	13,1	-	-	21,4
pO ₂ (mm Hg)	84,5	-	-	80,6
Hämatokrit (%)	38,5	21,5	-	27,0
Natrium (mMol/l)	134	148	-	137
Kalium (mMol/l)	4,70	4,33	-	4,85

Versuchstier KB 6

Zeit	Versuchsbeginn	3 Wochen	5 Wochen	7 Wochen
CO ₂ in der Box (Vol-%)	0	4	8	8
pH	7,46	-	-	-
pCO ₂ (mm Hg)	29,7	-	-	-
Standardbi- karbonat (mval/l)	22,5	-	-	-
pO ₂ (mm Hg)	90,3	-	-	-
Hämatokrit (%)	33,5	18,0	-	-
Natrium (mMol/l)	129	159	-	-
Kalium (mMol/l)	4,05	4,01	-	-

Versuchstier KB 7

Zeit	Versuchsbeginn	3 Wochen	5 Wochen	7 Wochen
CO ₂ in der Box (Vol-%)	0	4	8	8
pH	7,32	-	-	-
pCO ₂ (mm Hg)	31,8	-	-	-
Standardbi- Karbonat (mval/l)	17,6	-	-	-
pO ₂ (mm Hg)	97,3	-	-	-
Hämatokrit (%)	37,0	-	-	-
Natrium (mMol/l)	137	-	148	-
Kalium (mMol/l)	6,80	-	3,95	-

Versuchstier KB 8

Zeit	Versuchsbeginn	3 Wochen	5 Wochen	7 Wochen
CO ₂ in der Bo _x (Vol-%)	0	4	8	8
pH	7,30	-	7,19	7,32
pCO ₂ (mm Hg)	27,8	-	-	57,5
Standardbi-karbonat (mval/l)	15,2	-	16,1	25,7
pO ₂ (mm Hg)	95,7	-	-	71,9
Hämatokrit (%)	31,0	33,0	30,0	26,0
Natrium (mMol/l)	138	150	-	143
Kalium (mMol/l)	7,47	3,75	-	4,66

Versuchstier KB 9

Zeit	Versuchsbeginn	3 Wochen	5 Wochen	7 Wochen
CO ₂ in der Bo _x (Vol-%)	0	4	8	8
pH	7,20	-	-	7,29
pCO ₂ (mm Hg)	27,0	-	-	81,5
Standardbi-karbonat (mval/l)	12,1	-	-	32,4
pO ₂ (mm Hg)	101,5	-	-	121,4
Hämatokrit (%)	28,0	19,0	-	25,0
Natrium (mMol/l)	143	158	-	140
Kalium (mMol/l)	8,35	4,77	-	4,75

Versuchstier KB 10

Zeit	Versuchsbeginn	3 Wochen	5 Wochen	7 Wochen
CO ₂ in der Box (Vol-%)	0	4	8	8
pH	7,32	-	7,44	7,39
pCO ₂ (mm Hg)	23,5	-	36,0	47,5
Standardbi- karbonat (mval/l)	15,8	-	26,6	26,4
pO ₂ (mm Hg)	91,9	-	67,8	60,7
Hämatokrit (%)	39,0	34,0	31,0	31,0
Natrium (mMol/l)	159	153	-	138
Kalium (mMol/l)	4,89	4,23	-	4,30

Versuchstier KB 11

Zeit	Versuchsbeginn	3 Wochen	5 Wochen	7 Wochen
CO ₂ in der Box (Vol-%)	0	4	8	8
pH	7,25	-	7,33	7,29
pCO ₂ (mm Hg)	26,5	-	36,6	55,0
Standardbi- karbonat (mval/l)	14,3	-	23,5	23,3
Hämatokrit (%)	40,0	-	23,6	27,0
pO ₂ (mm Hg)	97,4	-	68,3	79,1
Natrium (mMol/l)	144	-	-	140
Kalium (mMol/l)	5,34	-	-	4,95

Versuchstier KB 14

Zeit	2 Wochen	3 Wochen	5 Wochen	7 Wochen
CO ₂ in der Box (Vol-%)	6	8	8,5	9
pH	-	-	7,41	7,40
pCO ₂ (mm Hg)	-	-	45,0	65,0
Standardbi- karbonat (mval/l)	-	-	26,3	35,0
pO ₂ (mm Hg)	-	-	123,2	110,9
Hämatokrit (%)	39,5	-	24,5	25,5
Natrium (mMol/l)	144	133	147	150
Kalium (mMol/l)	4,50	4,40	4,97	4,74

Versuchstier KB 15

Zeit	2 Wochen	3 Wochen	5 Wochen	7 Wochen
CO ₂ in der Box (Vol-%)	6	8	8,5	9
pH	-	7,29	-	-
pCO ₂ (mm Hg)	-	45,0	-	-
Standardbi- karbonat (mval/l)	-	20,8	-	-
pO ₂ (mm Hg)	-	108,6	-	-
Hämatokrit (%)	-	36,5	42,0	33,5
Natrium (mMol/l)	146	145	134	142
Kalium (mMol/l)	4,40	4,54	4,30	4,91

Versuchstier KB 16

Zeit	2 Wochen	3 Wochen	5 Wochen	7 Wochen
CO ₂ in der Box (Vol-%)	6	8	8,5	9
pH	-	-	-	7,27
pCO ₂ (mm Hg)	-	-	-	66,0
Standardbi- karbonat (mval/l)	-	-	-	25,4
pO ₂ (mm Hg)	-	-	-	119,0
Hämatokrit (%)	-	36,0	38,0	35,0
Natrium (mMol/l)	143	140	140	139
Kalium (mMol/l)	3,71	4,95	3,75	4,67

Versuchstier KB 17

Zeit	2 Wochen	3 Wochen	5 Wochen	7 Wochen
CO ₂ in der Box (Vol-%)	6	8	8,5	9
pH	-	-	-	-
pCO ₂ (mm Hg)	-	-	-	-
Standardbi- karbonat (mval/l)	-	-	-	-
pO ₂ (mm Hg)	-	-	-	-
Hämatokrit (%)	-	37,0	34,0	34,5
Natrium (mMol/l)	143	139	143	148
Kalium (mMol/l)	3,63	4,35	4,51	6,25

Versuchstier KB 18

Zeit	2 Wochen	3 Wochen	5 Wochen	7 Wochen
CO ₂ in der Box (Vol-%)	6	8	8,5	9
pH	-	7,31	7,29	7,36
pCO ₂ (mm Hg)	-	46,0	43,0	62,5
Standardbi-karbonat (mval/l)	-	22,0	19,8	29,8
pO ₂ (mm Hg)	-	116,7	118,7	119,5
Hämatokrit (%)	-	36,0	32,0	31,0
Natrium (mMol/l)	148	141	139	146
Kalium (mMol/l)	3,94	4,56	4,15	4,65

Versuchstier KB 19

Zeit	2 Wochen	3 Wochen	5 Wochen	7 Wochen
CO ₂ in der Box (Vol-%)	6	8	8,5	9
pH	-	-	-	-
pCO ₂ (mm Hg)	-	-	-	-
Standardbi-karbonat (mval/l)	-	-	-	-
pO ₂ (mm Hg)	-	-	-	-
Hämatokrit (%)	-	31,0	35,0	28,0
Natrium (mMol/l)	141	134	142	143
Kalium (mMol/l)	4,00	5,02	4,51	4,95

Arterielle Blutgase und Serumelektrolyte

Einzelmeßwerte

Tab. 5

Kontrolltier KKB 1

Zeit	Beginn	3 Wochen	5 Wochen	7 Wochen
pH	7,26	7,27	7,41	7,35
pCO ₂ (mm Hg)	33,0	26,7	30,0	31,2
Standardbi- karbonat (mval/l)	15,5	13,5	20,9	18,3
pO ₂ (mmHg)	101,5	105,1	100,2	96,6
Hämatokrit (%)	31,5	31,0	24,0	30,0
Natrium (mMol/l)	145	145	139	143
Kalium (mMol/l)	4,25	3,50	3,30	3,65

Kontrolltier KKB 2

Zeit	Beginn	3 Wochen	5 Wochen	7 Wochen
pH	7,33	7,37	-	7,37
pCO ₂ (mm Hg)	32,5	25,9	-	27,8
Standardbi- karbonat (mval/l)	17,6	17,8	-	17,5
pO ₂ (mm Hg)	78,5	103,5	-	101,2
Hämatokrit (%)	36,0	35,0	-	32,0
Natrium (mMol/l)	145	143	138	143
Kalium (mMol/l)	4,60	3,75	3,30	3,90

Kontrolltier KKB 3

Zeit	Beginn	3 Wochen	5 Wochen	7 Wochen
pH	7,33	7,33	-	7,35
pCO ₂ (mm Hg)	28,2	26,2	-	23,5
Standardbi- karbonat (mval/l)	16,2	15,2	-	14,5
pO ₂ (mm Hg)	108,2	93,5	-	98,1
Hämatokrit (%)	41,0	35,0	-	29,0
Natrium (mMol/l)	139	141	141	138
Kalium (mMol/l)	3,20	3,50	3,45	3,55

Kontrolltier KKB 4

Zeit	Beginn	3 Wochen	5 Wochen	7 Wochen
pH	7,37	7,48	7,38	7,54
pCO ₂ (mm Hg)	28,3	26,0	30,5	23,0
Standardbi- karbonat (mval/l)	17,8	22,1	19,8	21,4
pO ₂ (mm Hg)	120,5	103,1	111,0	94,3
Hämatokrit (%)	35,5	40,0	34,0	25,0
Natrium (mMol/l)	136	144	138	-
Kalium (mMol/l)	4,00	3,50	3,50	-

Kontrolltier KKB 5

Zeit	Beginn	3 Wochen	5 Wochen	7 Wochen
pH	7,52	7,46	7,32	7,54
pCO ₂ (mm Hg)	31,4	25,6	28,0	31,5
Standardbi- karbonat (mval/l)	26,5	20,7	16,1	28,5
pO ₂ (mm Hg)	94,1	94,5	101,9	91,3
Hämatokrit (%)	36,5	40,0	42,0	39,0
Natrium (mMol/l)	137	144	139	139
Kalium (mMol/l)	4,40	3,65	3,65	3,85

Kontrolltier KKB 6

Zeit	Beginn	3 Wochen	5 Wochen	7 Wochen
pH	7,37	7,42	7,34	7,34
pCO ₂ (mm Hg)	29,9	30,3	34,5	31,2
Standardbi- karbonat (mval/l)	18,2	20,9	18,7	23,0
pO ₂ (mm Hg)	103,8	83,5	69,5	86,5
Hämatokrit (%)	33,5	28,5	34,0	32,0
Natrium (mMol/l)	139	142	139	141
Kalium (mMol/l)	4,80	3,40	3,30	3,75

Das Elektroenzephalogramm der Kaninchen hat in der Regel Amplitudenmaxima zwischen 4 Hz und 6Hz und um 10 Hz. Die Auswertung der abgeleiteten EEG durch Frequenzanalysen ergab unter Hyperkapniebedingungen eine Amplitudenabnahme der höheren Frequenzen im Bereich um 10 Hz. Die anderen Frequenzbereiche blieben relativ konstant.

3.2. Morphologie

Evansblau, Lichtmikroskopie des Gehirns, Elektronenmikroskopie, Histochemie, Lichtmikroskopie der Körperorgane

Nach der Applikation von Evansblau waren bei der Sektion alle Organe, die Muskulatur und die Gefäße blau gefärbt. Die Arachnoidea erschien ebenfalls blau, während das Gehirn keinerlei Anfärbung zeigte.

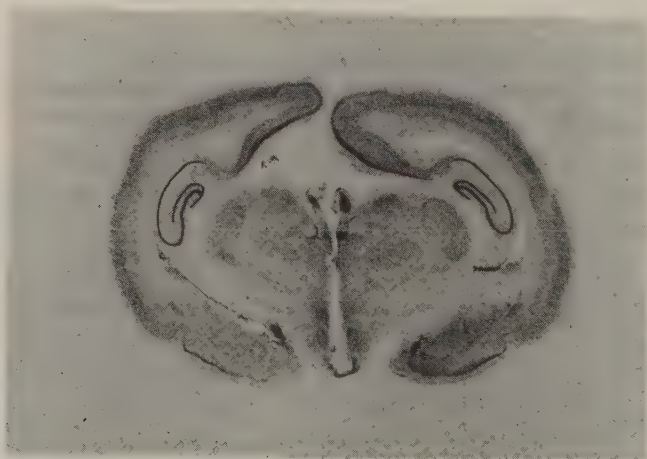


Abb. 1 Kaninchen (KB 17), Hyperkapnie, Celloidin, NISSL, Koronarschnitt, Großhirn

Die Abb. 1 und Abb. 2 sind Koronarschnitte eines Kaninchen-großhirns. Sie zeigen normale Strukturen und ergeben keinen Hinweis auf ein ausgeprägtes Hirnödem. Die Markscheidenfärbung läßt keine entmarkten Areale erkennen (Abb. 2).

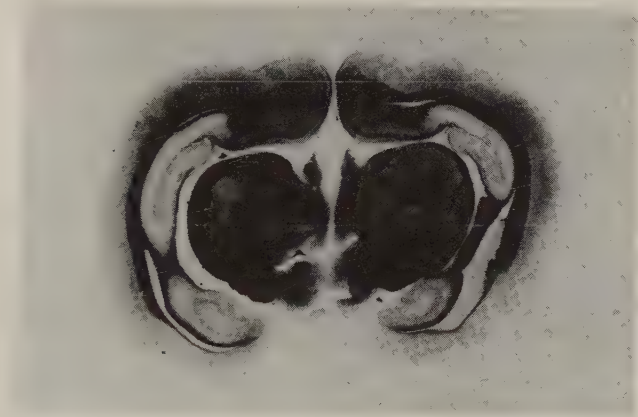


Abb. 2 Kaninchen, Hyperkapnie, Celloidin, Markscheidenfärbung nach WÖLKE, Koronarschnitt, Großhirn

Die histologische Untersuchung der Gehirne ergab in allen Fällen einen einheitlichen Befund. In allen Gehirnen fanden sich diffus verteilt zahlreiche dunkle Nervenzellen. (Abb. 3). Diese dunklen Nervenzellen waren insgesamt hyperchromatisch, der Kern war oft nur ungenau abgrenzbar. Die äußere Kontur war bizarr; meist machten die Zellen den Eindruck, als seien sie mäßig geschrumpft. Die Zellfortsätze waren deutlich erkennbar (Abb. 4). Die dunklen Nervenzellen fanden sich zwar in allen Teilen des Gehirns, doch besonders häufig in der 2., 4. und 5. Rindenschicht des Großhirns, im Ammonshorn, subthalamisch und im Grau um den Aquädukt. Auch die Purkinjezellen waren z.T. in der oben beschriebe-

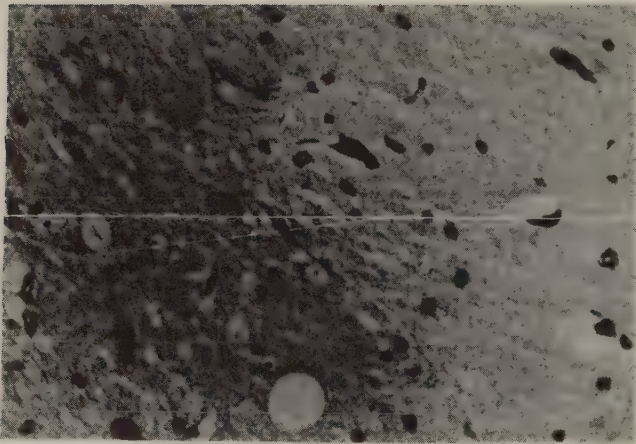


Abb. 3 Kaninchen, Hyperkapnie, Paraffin, HE
Großhirnrinde
Vereinzelte längliche, geschrumpfte Nervenzellen. Die Glia erscheint normal. Die pericellulären Höfe sind Artefakte. (KB 18)



Abb. 4 Kaninchen, Hyperkapnie, Paraffin, HE, Ammonshorn
Dunkle Nervenzellen mit Zellfortsätzen. (KB 18)

nen Art verändert. Die dunklen Nervenzellen waren gelegentlich in Form von Nestern gruppiert. Neben diesen Veränderungen konnten lichtmikroskopisch keine weiteren Alterationen gefunden werden. Insbesondere war nicht zu beobachten, daß es zu Substanzdefekten gekommen war. Eine Entmarkung hatte nicht stattgefunden. Die dunklen Nervenzellen wurden bei den Kontrolltieren in gleicher Häufigkeit angetroffen.

Elektronenmikroskopische Untersuchung

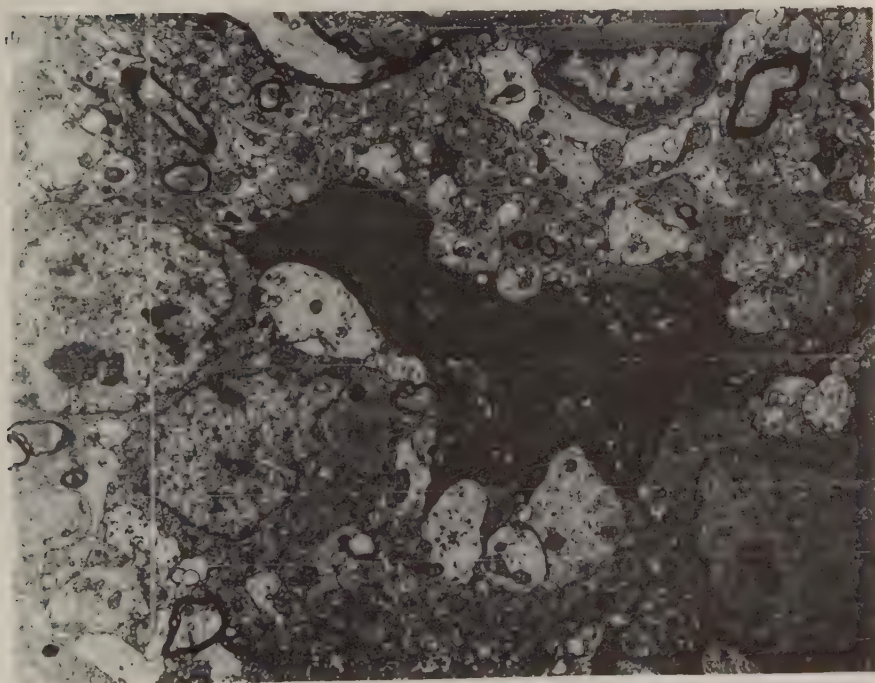


Abb. 5 Kaninchen, Hyperkapnie, Großhirnrinde (KB 4)
Dunkle Nervenzelle neben normal erscheinender Nervenzelle. Die Mitochondrienzahl der dunklen Nervenzelle erscheint vermehrt zu sein. Im Querschnitt vereinzelt geschwollene Astrozytenfortsätze, besonders in Nachbarschaft des dunklen Neurons. 5000 x

Im Marklager der Tiere fanden sich keine pathologischen Veränderungen. Die Markscheiden der Axone, ebenso wie die Axone selbst, waren gut erhalten. Die spärlichen zellulären Elemente im Marklager wiesen keine Veränderungen auf. Über den Zustand der Gefäße im Marklager läßt sich nicht urteilen, da sie nur selten auf den Bildern angetroffen werden.

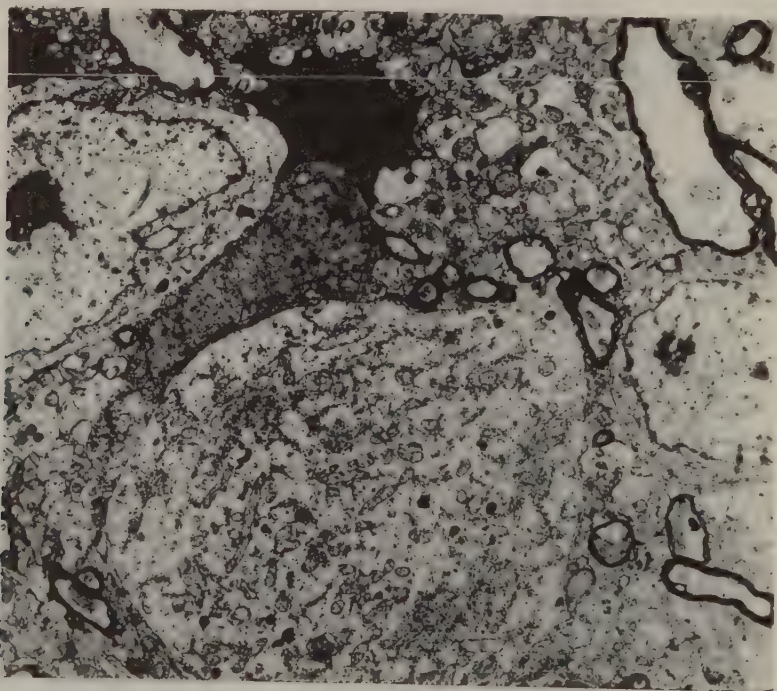


Abb. 6 Großhirnrinde, Hyperkapnie (KB 4)
Oben Querschnitt des Fortsatzes einer geschrumpften dunklen Nervenzelle. Darunter Zytoplasma einer wenig dunklen Nervenzelle. Anschnitte normal erscheinender Nervenzellen und Glia. 1800 x

Pathologische Veränderungen traten ausschließlich in der grauen Substanz auf. Und zwar fanden sich bei allen Tieren nach Hyperkapnieexposition ohne Ausnahme mit etwa der gleichen Ausprägung und in gleicher Häufigkeit dunkle geschrumpfte Nervenzellen, eine Ödematisierung der Astrozytenfortsätze perikapillär und im Neuropil.

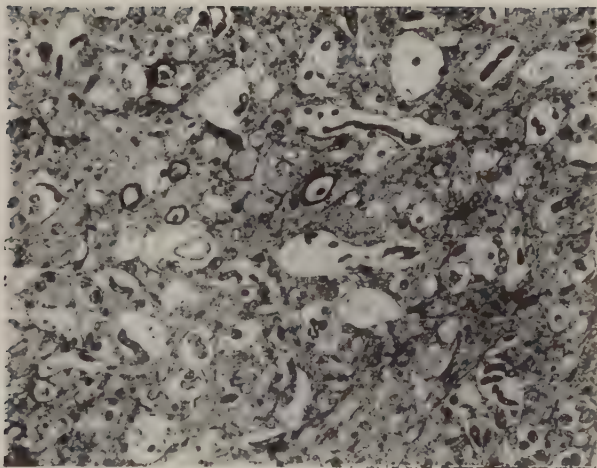


Abb. 7 Großhirnrinde, Hyperkapnie (KB 11)
Neuropil von normaler Struktur, mit Ausnahme der zahlreichen hell erscheinenden, geschwollenen astrozytären Fortsatzquerschnitte. 1800 x

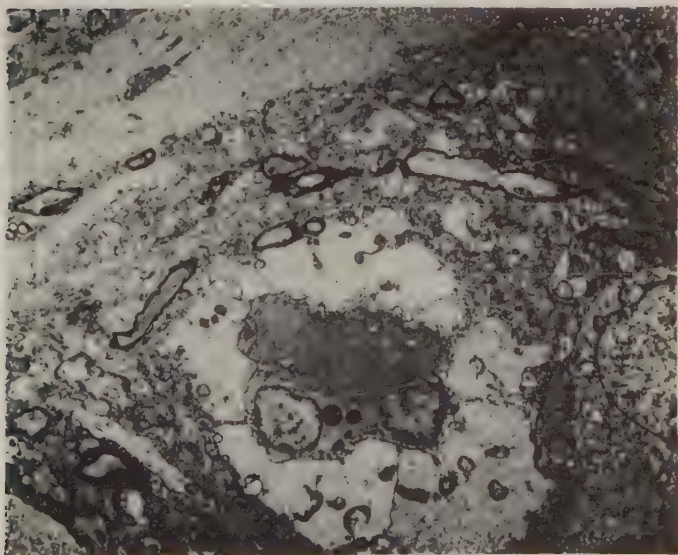


Abb. 8 Kaninchen, Hyperkapnie. (KB 3)
Im Zentrum eine Kapillare mit zwei Perizyten, darum herum fast lückenlos stark geschwollene Astrozytenfortsätze. 5000 x

Die Nervenzellen waren ihrem Gesamtumfang nach vermindert. Dabei waren diese dunklen Neurone nicht mehr rund, und sie besaßen keine glatten, sondern grob gefältelte Außenmembranen (Abb. 5). Der Kern nahm den größten Teil des Zelleibes ein und erschien insgesamt auch vergrößert. Das Kernchromatin war nicht strukturiert, vielmehr bot der Kern ein gleichmäßig elektronendichtes Bild. Nur selten war ein Nucleolus - ebenfalls mit größerer Elektronendichte - zu erkennen. Die perinukleäre Zisterne erschien nicht verändert. Das Zytoplasma war insgesamt auch elektronendichter als normalerweise. Dabei wurde das Perikaryon fast ausschließlich von Mitochondrien, gelegentlich auch von endoplasmatischem Retikulum oder von einem GOLGI-Apparat ausgefüllt. Zwischen diesen Zellorganellen waren bisweilen Ribosomen erkennbar. Ganz vereinzelt fanden sich Zwischenformen der normalen und der dunklen Nervenzellen - wie gerade beschrieben (Abb. 6).

Die Oligodendroglia, ebenso wie die nur selten angetroffene Mikroglia, ließ keine Veränderungen erkennen. Die Satelliten-Oligodendroglia erschien auch dann normal, wenn sie an geschrumpften Nervenzellen angelagert war. Insbesondere fanden sich niemals Makrophagen in der Nachbarschaft von dunklen Nervenzellen. Die Astroglia war durchwegs ödematös geschwollen (Abb. 7). Normal erscheinende astrozytäre Zellfortsätze waren selten anzutreffen. Besonders deutlich war die Schwellung im kapillären Bereich (Abb. 8). Dort war die Auftreibung der astrozytären Fortsätze gelegentlich monströs. Die Astrozytenfortsätze erschienen nicht wasserhell, sondern hatten etwa die Elektronendichte des Blutplasmas. Zellorganellen fanden sich perikapillär in der Astrozytenscheide nur ganz vereinzelt. Die Außenmembran der Astrozytenfortsätze war fast immer unversehrt. Im Neuropil war die ödematöse Schwellung der Astrozytenfortsätze nicht so stark wie perikapillär. Auch die Elektronendichte war im Neuropil etwas geringer. Bei 3 Tieren war der Glykogenreichtum der Astrozytenfortsätze besonders auffallend (Abb. 9), bei 2 weiteren

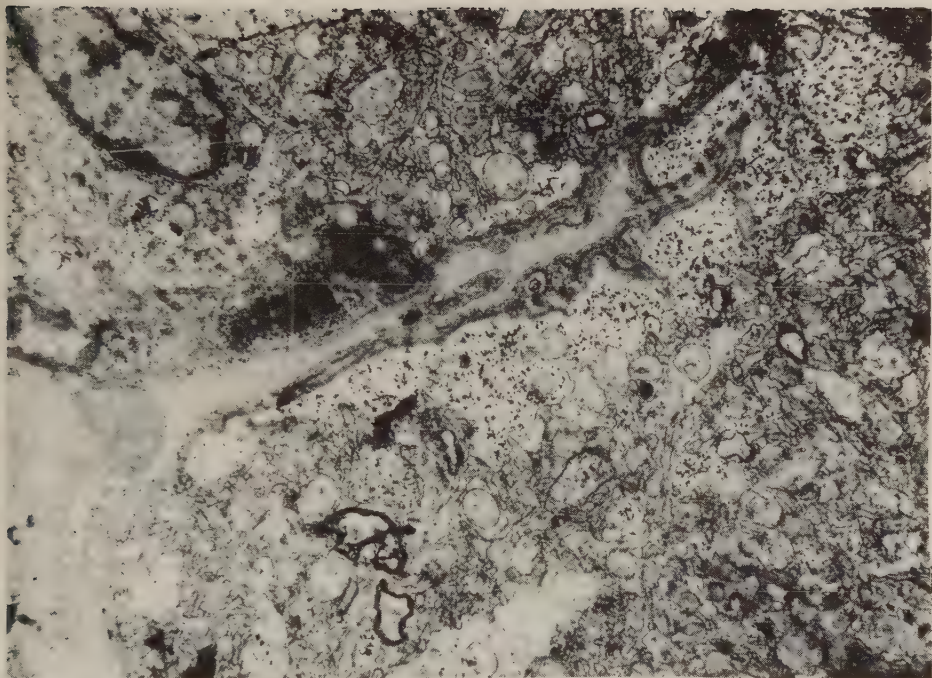


Abb. 9 Kaninchen, Hyperkapnie, Großhirnrinde (KB 3)
Längsgeschnittene Kapillare. Um die Kapillare
geschwollene Astrozytenfortsätze mit zahlrei-
chen Glykogengranula. 2500 x

Tieren fanden sich in den Astrozyten zahlreiche Mitochon-
drien. Weitere Einzelbefunde sind in der Tab. 6 zusamen-
gestellt.

Von den Gefäßen lassen sich nur die Kapillaren beurteilen,
da muskuläre Gefäße und Venolen zu selten auf Bildern ange-
troffen wurden. Die Endothelzellen erschienen nicht verän-
dert. Das Lumen der Kapillaren war jedoch häufig durch einen
Kollaps der Gefäßwand gering eingeengt. Fast immer war das
perikapilläre astrozytäre Ödem ausgeprägt.

Bei den Kontrolltieren fanden sich dunkle Nervenzellen wie
oben beschrieben, jedoch keine Astrozytenschwellung.

Tiere	Astrozytenödem		Glykogen in Astrozyten- fortsätzen	Dunkle Neurone
	perikapillär	im Neuropil		
KB 3	+	+	-	-
KB 4	+	+	+	+
KB 6	-	-	-	-
KB 7	+	+	+	+
KB 9	+	+	-	+
KB 10	+	+	-	+
KB 11	+	+	+	+
KB 14	-	-	-	-
KB 15	+	-	+	-
KB 16	+	+	+	+
KB 17	+	+	-	+
KB 18	+	+	+	+
KB 19	+	+	-	+

Tab. 6

Einzelbefunde der elektronenmikroskopischen Untersuchungen

Die Ergebnisse der histochemischen Untersuchungen zeigen die Tabellen 7 und 8.

Die NAD-Reduktase zeigte diffuse Aktivität in der grauen Substanz; Gefäße und Neurone wurden kräftiger dargestellt, besonders stark größere Gefäße und vereinzelte Neurone. Die weiße Substanz hingegen blieb ungefärbt, mit Ausnahme der Gefäße und der Oligodendroglia, die mittelgradige Aktivität aufwiesen.

Gefäße, Oligodendrogliazellen der Substantia alba und Astrozyten wurden beim Laktatdehydrogenase-Nachweis stark angefärbt. Graue Substanz und Neurone zeigten geringes bis mittelgradiges Enzymvorkommen, Pyramidenzellen der 5a-Schicht sogar eine sehr starke Enzymkonzentration.

Der Nachweis der alkalischen Phosphatase ergab an allen

Enzym	Tier	Graue Substanz	Neurone	Astrozyten	Oligo-dendroglia	Gefäße
NAD	K	+	++	-	++	++
	H	+	++	-	++	++
LDH	K	+	-	+	(+)	++
	H	+	+	++	++	++
alkal. Phosph.	K	-	-	-	-	-
	H	-	-	-	-	-
saure Phosph.	K	-	+	-	-	-
	H	-	+	-	-	-
unspez. Esterase	K	-	++	-	-	+
	H	-	+	-	-	++
AcChol.-Esterase	K	+	-	-	-	-
	H	+	-	-	-	-
ATPase	K	-	-	-	(+)	+
	H	-	-	-	-	+

- = keine

(+) = geringe

+ = mittelgradige

++ = starke A k t i v i t ä t

K = Kontrollgruppe

H = Hyperkapniegruppe

Tab. 7

Strukturen ein negatives Ergebnis.

Die Aktivität der sauren Phosphatase war in den Nervenzellen relativ stark und in den perivaskulären Zellen gering bis mittelgradig ausgeprägt.

Beim Nachweis der unspezifischen Esterase wurden die Neurone kräftig und diffus angefärbt. In den perivaskulären Zellen fand sich eine sehr starke, granuläre Aktivitätsanreicherung.

Die Acetylcholinesterase kam in der Substantia grisea in geringem bis mittleren Ausmaß vor, in der weißen Substanz fehlte sie. Außerdem zeigten die Stammganglien einen hohen Anteil dieses Enzyms in diffuser Verteilung. Zusätzlich waren bei 2 Tieren die Gefäße deutlich dargestellt.

Beim Nachweis der ATPase wurden die Oligodendrogliazellen stark hervorgehoben.

Gegenüber den Kontrolltieren ergaben sich folgende Unterschiede: Die LDH war nach chronischer Hyperkapnie in der Astro- und Oligodendroglia verstärkt. In den perivaskulären Zellelementen war die Aktivität der unspezifischen Esterase sehr viel stärker - in den Neuronen dagegen geringer. Ansonsten ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede.

Tab. 8

Histochemische Einzelbefunde

H y p e r k a p n i e t i e r e

NAD-Reduktase

Tiere	Graue Substanz	Neurone	Oligodendroglia	Gefäße
KB 3	+	++	++	++
KB 4	+	++	++	++
KB 7	+	++	++	++
KB 8	+	++	++	++
KB 9	+	++	++	++
KB 10	+	++	++	++
KB 11	+	++	++	++
KB 14	+	++	++	++

Alkalische Phosphatase

Bei allen Tieren negativ

Laktatdehydrogenase

Tiere	Graue Substanz	Neurone	Oligo-dendroglia	Astroglia	Gefäße
KB 3	+	+	+++	++	++
KB 4	+	+	++	++	++
KB 7	+	+	++	++	++
KB 8	+	+	++	++	++
KB 9	+	+	++	++	++
KB 10	+	+	++	++	++
KB 11	+	+	++	++	++
KB 12	+	+	++	++	++
KB 13	+	+	++	++	++
KB 14	+	+	++	++	++

Saure Phosphatase

Acetylcholinesterase

R i n d e				
Tiere	Neurone	Gefäße	Tiere	Graue Substanz
KB 3	+	(+)	KB 3	+
KB 4	+	(+)	KB 4	+
KB 7	+	(+)	KB 7	(+)
KB 8	+	-	KB 8	+
KB 9	+	-	KB 9	(+)
KB 10	+	-	KB 10	(+)
KB 11	+	-	KB 11	(+)
KB 14	+	-	KB 14	(+)

Unspezifische Esterase

Tiere	Graue Substanz	Neurone	perivaskuläre Zellen
KB 3	-	+	++
KB 4	-	+	++
KB 7	-	+	++
KB 8	-	+	++
KB 9	-	+	++
KB 10	-	+	++
KB 11	-	+	++
KB 14	-	+	++

Adenosintriphosphatase

Tiere	Gefäße
KB 3	+
KB 4	+
KB 7	+
KB 8	+
KB 9	+
KB 10	+
KB 11	+
KB 12	+
KB 13	+
KB 14	+

K o n t r o l l t i e r e

NAD-Reduktase

Tiere	Graue Substanz	Neurone	Oligodendroglia	Gefäße
KKB 1	+	++	++	++
KKB 2	+	++	++	++
KKB 3	+	+	+	++
KKB 4	+	++	+	++
KKB 5	+	+	+	++
KKB 6	+	+	+	++

Alkalische Phosphatase

Tiere	Oligodendroglia	Gefäße
KKB 1	+	-
KKB 2	+	-
KKB 3	-	-
KKB 4	-	+
KKB 5	-	+
KKB 6	-	+

Laktatdehydrogenase

Tiere	Graue Substanz	Oligodendroglia	Astroglia	Gefäße
KKB 1	++	(+)	+	++
KKB 2	+	(+)	-	++
KKB 3	+	-	+	++
KKB 4	+	-	+	++
KKB 5	+	(+)	+	++
KKB 6	+	-	+	++

Saure Phosphatase

Acetylcholinesterase

Tiere	Neurone	Marklager	Tiere	Graue Substanz
KKB 1	+	(+)	KKB 1	+
KKB 2	++	-	KKB 2	+
KKB 3	+	-	KKB 3	+
KKB 4	+	-	KKB 4	+
KKB 5	+	-	KKB 5	+
KKB 6	+	-	KKB 6	+

Unspezifische Esterase

Tiere	Graue Substanz	Neurone	perivaskuläre Zellen
KKB 1	+	++	+
KKB 2	-	++	++
KKB 3	-	++	+
KKB 4	-	+	+
KKB 5	-	++	+
KKB 6	-	++	+

Adenosintriphosphatase

Tiere	Graue Substanz	Oligodendroglia	Gefäße
KKB 1	+	-	++
KKB 2	-	-	+
KKB 3	-	+	+
KKB 4	-	+	+
KKB 5	-	-	+
KKB 6	-	+	+

Die lichtmikroskopisch beobachteten Veränderungen in den Körperorganen waren relativ einheitlich (Tab.9).

In den Lungen fanden sich bei 7 Tieren aus beiden Gruppen eine Verdickung des alveolären Epithels. Die Alveolen waren klein, und das Lungenepithel war proliferiert. Bei 2 Tieren, bei denen das Alveolenepithel normal erschien, fand sich eine Überblähung der Lunge.

In der Niere fiel bei 5 Tieren eine feintropfige Verfettung der distalen Tubulusepithelien auf. Diese Verfettung war nicht hochgradig und nur in einzelnen Tubuli nachweisbar. In der Leber von 8 Tieren war eine feintropfige Fettspeicherung aufgetreten. Diese Verfettung war deutlicher in der Läppchenperipherie und dort am deutlichsten in den KUPFFER'schen Sternzellen. Allerdings war auch hier - außer bei drei Tieren - die Intensität der Speicherung nicht besonders groß.

Bei keinem der Tiere war es zu wesentlichen Strukturveränderungen der Organe gekommen. Insbesondere fanden sich keine mikroskopisch erkennbaren Veränderungen in Herz, Milz, Muskulatur oder peripherem Nerven.

Tier	L U N G E		N I E R E	L E B E R	
	verdicktes Epithel	Emphysem	verfettetes Tubulusepithel	fettbeladene KUPFFER'sche Sternzellen	periphere Lappchenverfettung
KB 3	-	++	+	-	-
KB 4	++	-	-	-	-
KB 7	++	-	++	-	++
KB 8	-	-	+	-	-
KB 9	-	-	-	-	+
KB 10	++	-	+	+	+
KB 11	+	-	++	-	++
KB 14	-	-	-	-	-
KB 15	+	-	-	+	-
KB 16	-	-	-	+	-
KB 17	-	+	-	-	-
KB 18	-	-	-	+	-
KB 19	+	-	-	-	-

Tab. 9

Einzelbefunde der lichtmikroskopischen Untersuchung
der Körperorgane nach chronischer Hyperkapnie

4. DISKUSSION

4.1. Physiologische Veränderungen

4.1.1. Zentrales und peripheres Nervensystem

Die Auswirkungen einer erhöhten CO_2 -Spannung des Blutes auf das Gehirn werden von Schäfer (1949a) mit dem Exzitations- und dem Narkosestadium eines milden Narkotikums verglichen. Woodbury et al. (1960) beschreiben einen triphasischen Effekt der Kohlensäure: Eine erniedrigte CO_2 -Konzentration bewirke eine verminderte kortikale Erregbarkeit. Bei ansteigendem CO_2 -Partialdruck folge eine gesteigerte Erregbarkeit der Hirnrinde durch Aktivierung subkortikaler Zentren, die zuletzt in einer kortikalen und subkortikalen Depression ende. Bei den Untersuchungen, die Comroe und Mitarb. (1968) machten, löste ein inspiratorischer CO_2 -Gehalt von 25 bis 30 Prozent Bewußtlosigkeit und Krämpfe aus.

Bei einem Rückatmungsversuch, bei dem ein mittleres arterielles pCO_2 von 53 mm Hg und ein pH von 7,34 erreicht wurden, berichteten die Versuchspersonen über Atemnot, Kopfschmerzen, vermehrtes Schwitzen, Abgeschlagenheit, innere Unruhe, optische Phänomene, gesteigerte motorische Aktivität, Verwirrtheit und Benommenheit. In einem Konzentrations-Leistungstest war bei diesen Personen ein Abfall der Leistungsmenge und Leistungsgüte zu verzeichnen (Geisler und Rost, 1972).

Bei stärkeren Hyperkapniegraden fand Schäfer (1949b) einen Wechsel von Schlaf und Wachen, später nach einer hypersomnischen Phase eine progrediente Bewußtseinseintrübung.

Da länger dauernde Hyperkapnieversuche beim Menschen nicht durchführbar sind, liegen in der Literatur nur Untersuchungen über akute Experimente und solche bis zu 5 Tagen vor. Die Beobachtungen über die Auswirkungen der chronischen Hyperkapnie stützen sich auf Symptome, die bei Kranken mit

respiratorischer Globalinsuffizienz auftreten. So berichten Lamisse et al. (1970) über Patienten mit Schüben einer pulmonalen Enzephalopathie in Verbindung mit arteriellen CO_2 -Spannungen über 65 mm Hg. Bei diesen Patienten traten psychische Veränderungen in einer breiten Skala auf, die von Euphorie bis zu Aggressivität reichte. Die Bewußtseinslage war bei einigen durch Apathie geprägt, bei anderen bis hin zu Somnolenz und Koma gestört. In zwei Fällen fand sich eine erhöhte Krampfbereitschaft. Häufig klagten die Patienten über Kopfschmerzen, Parästhesien und Visusstörungen - meist Nebelsehen und Leseschwäche, aber auch eine plötzliche Amaurose war zu beobachten. Bei der neurologischen Untersuchung fielen sowohl Hypo- als auch Hyperreflexie auf, ferner feinschlägiger Tremor oder Muskelzuckungen. In der Hälfte der Fälle waren die Venen des Augenhintergrundes stark erweitert und die Papillen beidseits ödematisiert. Nagendra (1968) beschrieb bei seinen Patienten, die nicht akut dekompensiert waren, ein ähnliches Krankheitsbild - ausgenommen die schweren Bewußtseinsstörungen - mit Kopfschmerzen, Tremor der Hände, groben Muskelzuckungen, Papillenödem und generalisierten Anfällen.

Betrachten wir vor dem Hintergrund der eben genannten Versuchsergebnisse das Verhalten unserer Versuchstiere während der langdauernden chronischen Hyperkapnie, so müssen wir das auffällige Verhalten der Versuchstiere als eine Dämpfung der cerebralen Aktivität betrachten. Als Ursache kommt wohl nichts anderes als eine direkte Wirkung des CO_2 auf das zentrale Nervensystem in Frage. Diese dämpfende Wirkung auf das ZNS wirkte sich auf die motorische Aktivität, auf die konsumierte Futtermenge und deutlich auch auf die Wirksamkeit bestimmter reflektorischer Verhaltensformen wie z.B. des Putztriebes aus. Problematisch dabei bleibt, ob die Gewichtsabnahme die Folge eines direkten Einflusses des Kohlendioxyds auf den Stoffwechsel war, oder ob es eine sekundäre Folge durch Verminderung des Hungertriebes war. In anderen Publikationen ist von einer Gewichtsabnahme nicht die Rede. Unser

eigenes Versuchsschema erlaubt eine Entscheidung in diesem Punkt nicht.

Die Berichte von Lamisse und Mitarb. (1970) sprechen dafür, daß bei ihren Patienten ein Hirnödem vorgelegen hat. Bei unseren Tieren wurde ein Hirnödem nicht festgestellt. Insofern scheidet auch aus, daß die Wirkungen auf das Zentralnervensystem durch eine intrakranielle Drucksteigerung verursacht waren.

4.1.2. Herz und Kreislauf

Sechzer und Mitarb. (1960) sahen bei Versuchspersonen, die ein Luftgemisch mit 7 bis 14 Prozent CO_2 einatmeten, einen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckes um 25% und der Herzfrequenz um fast 100%. Nach Comroe et al. (1968) wirkt die Kohlensäure über das Vasomotorenzentrum frequenzsteigernd und gefäßverengend, durch direkte Wirkung auf die Arterien jedoch gefäßerweiternd. In Übereinstimmung damit beobachtete Price (1960) bei Tierexperimenten eine Abnahme des Gefäßwiderstandes in Gehirn, Koronarien, Nieren und in der Peripherie. Bei Inhalation von 5 bis 7 Vol-% CO_2 konnte er eine Zunahme der Hirndurchblutung um etwa 50% messen. Bühlmann und Rossier (1970) fanden bei ihren Untersuchungen unter CO_2 -Atmung einen Anstieg des Lungengefäßwiderstandes. Um eine Verfälschung des Ergebnisses durch den gleichzeitig sinkenden Blut-pH-Wert zu verhindern, glichen sie die respiratorische Azidose durch Bikarbonatinfusionen aus.

Bei Patienten mit chronischer CO_2 -Retention werden bei EKG-Auswertungen als dominierende Veränderungen Sinustachykardie und Zeichen der vermehrten Rechtsherzbelastung als Folge der eingeschränkten Lungenstrombahn registriert (Geisler und Rost, 1972).

Wir selbst haben keine Parameter gemessen, die uns erlauben, das Verhalten von Herz und Kreislauf während der CO_2 -Exposi-

zu beurteilen. Auch indirekte Schlüsse können wir an-
und unserer morphologischen und anderen Untersuchungen nicht
ziehen.

1.3. Atmung

Es ist schon lange bekannt, daß Kohlensäureinhalation die
Atemfrequenz und die Atmungstiefe steigert, Haldane (1905)
konnte bei einem Anstieg des alveolären $p\text{CO}_2$ um nur 2 mm Hg
eine Verdoppelung des Atemminutenvolumens (AMV) messen. Den
Grund für diesen Ventilationsanstieg sah Winterstein (1953,
zitiert nach Quadbeck, 1967) in der Korrelation zwischen AMV
und pH-Wert des Gehirns. CO_2 diffundiert aus dem Blut leicht
durch die Blut-Hirn-Schranke in das Hirngewebe und ergibt
mit H_2O Kohlensäure (H_2CO_3), die zum Teil in H^+ - und HCO_3^- -
Ionen dissoziiert. Dieser H^+ -Ionenanstieg bewirkt einen pH-
Abfall im Hirngewebe. Neben peripheren Rezeptoren in den Kar-
otis- und Aortenkörperchen fungieren die zentralen CO_2 -sen-
siblen Chemorezeptoren, die vorwiegend an den ventrolateralen
Teilen der Medulla oblongata an der Oberfläche lokalisiert
sein sollen und mit dem Liquorraum in engem Kontakt stehen
(Loeschke, 1964), als Fühler im Regelkreis der Atemregulation
und geben Sollwertabweichungen an die Regeleinrichtung (Atem-
zentrum) weiter.

Die Beziehung von Ventilationsantwort (in l/min.) zu Anstieg
des arteriellen $p\text{CO}_2$ (in mm Hg) wurde von Julich (1951) Er-
regbarkeitsquotient (EQ) genannt. Der EQ ist ein Maßstab für
die Steilheit der CO_2 -Antwortskurve. Bei kurzfristigen Hy-
perkapienexperimenten beobachteten Clemenson und Mitarbeiter
(1958) anfangs eine tiefe, später eine schnelle und flache
Atmung. Während langfristiger Atmung eines 3 Prozent CO_2 ent-
haltenden Gasgemisches kam es beim Menschen etwa nach 3 Ta-
gen zu einer Rechtsverschiebung der CO_2 -Antwortskurve und
nach 6 Tagen zu einer Abflachung als Ausdruck einer abneh-
menden CO_2 -Empfindlichkeit (Schäfer, 1949c). Auch Otis (1964)

interpretierte die Verschlechterung der alveolären Ventilation (mit $p_a\text{CO}_2$ -Anstieg) bei Kranken mit chronischer Hyperkapnie als verminderte Ansprechbarkeit des Atemzentrums auf CO_2 -Anstieg. Ulmer und Reichel (1967) hingegen hielten die gestörte Atemmechanik und nicht die verringerte CO_2 -Empfindlichkeit für die dominierende Ursache des erniedrigten Erregbarkeitsquotienten bei Bronchialobstruktion.

Unsere eigenen Versuche bestätigten die Ergebnisse der oben genannten Autoren. Zuerst sahen wir eine gesteigerte Atemfrequenz, die später einer Verminderung Platz machte. Jedoch war auch am Ende der Versuche die Atemfrequenz der Tiere immer noch höher als normalerweise.

4.1.4. Säure-Basen- und Elektrolythaushalt

Auf Grund des guten Diffusionsvermögens der Kohlensäure bedingt ein erhöhter inspiratorischer, und damit erhöhter alveolärer CO_2 -Druck eine gleichsinnige Veränderung des arteriellen $p\text{CO}_2$. Um einen Anstieg der H^+ -Ionenkonzentration weitgehend zu verhindern, enthält das Blut eine Reihe von Puffern. Das Kohlensäure-Bikarbonatsystem ist das wichtigste Puffersystem. Nach der modifizierten HENDERSON-HASSELBALCH-Gleichung

$$\text{pH} = \text{pK}_1 + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{\text{freie CO}_2}$$

muß bei Erhöhung des $p\text{CO}_2$ die HCO_3^- -Konzentration im Blut ansteigen, um einen pH-Abfall zu verhindern. Während einer respiratorischen Azidose ist die H^+ -Ionenausscheidung über die Nieren erhöht, das Bikarbonat in der extrazellulären Flüssigkeit steigt an und die Rückresorption des vermehrt filtrierte Bikarbonats nimmt zu (Schwab und Kühns, 1959). Nach Polak und Haynie (1961) beginnt die renale Säureausscheidung allerdings erst am zweiten Tag ihres Hyperkapnieversuches (10 bis 13 Vol-% CO_2 inspiratorisch) eine Rolle zu spielen. Parallel mit dem Anstieg der HCO_3^- -Ionen beobachteten sie eine Hypochlörämie. Daß dieser Befund auch beim

Menschen gilt, bewiesen die Untersuchungen von Platts und Greaves (1953) bei Emphysematikern. Das reziproke Verhalten von HCO_3^- und Cl^- im Plasma beruht auf einer Koppelung der Reabsorption dieser beiden Ionen im Tubulusapparat der Nieren. Verstärkt wird die Hypochlorämie durch einen weiteren Mechanismus, der bei Azidose auftritt: Eintritt von Wasserstoff- und Chlorionen in den intrazellulären Raum und Austritt von Kaliumionen in den extrazellulären Raum. Als Maßstab für diesen Austausch gibt Krück (1970) an, daß die extrazelluläre Kaliumkonzentration um 0,4 bis 1,2 mMol/l ansteigt, wenn der pH-Wert der extrazellulären Flüssigkeit um je 0,1 Einheiten abnimmt. Da der Quotient des extrazellulären und des intrazellulären Kaliums für das Ruhepotential der Zelle bestimmend ist, führt die Hyperkaliämie zur Depolarisation, was Störungen der Herz- und Muskelaktivität nach sich zieht.

McQuarrie (1967), Norris und Pappius (1970), Bleich und Berkman (1964) und andere Autoren konnten bei ihren chronischen Hyperkapnieexperimenten, die allerdings höchstens fünf Tage andauerten, keine signifikante Erhöhung des Serumkaliums feststellen. Einen Einblick in den Elektrolythaushalt bieten Polak et al. (1961) mit ihren Versuchsergebnissen. Sie exponierten Hunde einer CO_2 -Konzentration von 11 bis 13 Vol-% über 6 bis 15 Tage und fanden am ersten Tag einen starken Anstieg der Natrium-, Kalium- und Phosphatausscheidung über die Nieren. Bei Kalium betrug die vermehrte Exkretion über das Doppelte des Kontrollwertes, der allerdings in den darauffolgenden Tagen wieder erreicht und z.T. unterschritten wurde. Bei länger dauernder Hyperkapnie entwickelt sich, wie Schloerb und Mitarb. (1970) mittels Isotopenuntersuchungen gezeigt haben, eine Verarmung des Gesamtkörperkaliumbestandes in der Größenordnung von 16 bis 37 Prozent.

Bei unseren Versuchen war auf Grund des hohen CO_2 -Gehaltes in der Atemluft eine Hyperkapnie im arteriellen Blut nachweisbar. Erstaunlich war, daß dies auch während der acht-

wöchigen Exposition nicht zu einer Azidose geführt hat. Die Kompensationsmöglichkeiten des Organismus waren bis zum Schluß voll erhalten, so daß sich keine Azidose entwickelte. Dieses ist für unsere Versuche deshalb von Wichtigkeit, weil wir die morphologischen Veränderungen nicht auf Sekundärwirkungen der Hyperkapnie zurückzuführen brauchen, sondern als direkte Wirkung der erhöhten CO_2 -Spannung sehen können. Auch die allgemeine Dämpfung der zerebralen Aktivität, wie sie sich im Verhalten der Tiere ausdrückte, muß als unmittelbarer Effekt des CO_2 betrachtet werden und kann nicht Sekundärfolge einer metabolischen Störung sein. Unsere regelmäßigen Kontrollen der Blutgase ergaben ferner, daß sich trotz wechselnder Atemfrequenz keine Hypoxie entwickelt hat. Schließlich ist bemerkenswert, daß keine sehr groben Abweichungen der Kalium- und Natriumkonzentration im Serum entstanden sind. Auf die Bestimmung der Serum-Chlorkonzentration mußte aus technischen Gründen verzichtet werden.

4.1.5. Hirndurchblutung

Durch die Stickoxydul- (N_2O -)Methode von Kety und Schmidt (1945, 1948a) war es möglich geworden, die Hirndurchblutung exakt zu messen. Bei etwa 58 ml Blut pro 100 g Hirngewebe pro Minute stehen für das gesamte Gehirn etwa 15 bis 20 % des Herzminutenvolumens zur Verfügung. Für die Größe der Hirndurchblutung sind Faktoren von Seiten des Blutes (Blutdruck, Blutviskosität, pCO_2), von Seiten des perivasalen Gewebes (pO_2 , pCO_2 , pH, Widerstand der vorgeschalteten Gefäße) und von der Gefäßseite durch deren Vasomotorik und Autonomie maßgebend. So garantiert die Autoregulation eine gleichbleibende Hirndurchblutung unabhängig von der Höhe des Blutdruckes bis hinab zu einem arteriellen Mitteldruck von 60 bis 70 mm Hg (Gottstein, 1965).

Am ausgeprägtesten ist der Einfluß der Kohlensäurespannung auf die Hirndurchblutung (CBF). So fanden Kety und Schmidt

(1948b) bei Inhalation von 5 bis 7 Vol-% CO_2 einen Anstieg der Hirndurchblutung um 75 %, während bei Hyperventilation der CBF um 60 % absank, wenn der arterielle pCO_2 auf 25 mm Hg reduziert war. Reivich (1964) konnte bei Tierexperimenten, wo er den p_aCO_2 von 5 bis über 400 mm Hg variierte, den maximalen Blutfluß bei einer arteriellen Kohlensäurespannung von 150 mm Hg beobachten. Der CBF wurde bei diesen Untersuchungen durch den Sauerstoffdruck erst unterhalb eines p_aO_2 von 70 bis 60 mm Hg beeinflußt. Ob die unterhalb dieses Sauerstoffdruckes auftretende Vasodilatation und CBF-Erhöhung auf einen H^+ -Ionenanstieg bei metabolischer Azidose zurückzuführen ist, ist noch nicht völlig geklärt. Betz und Heuser (1967) sahen in dem kortikalen extrazellulären pH-Wert eine Schlüsselfunktion für die Regulation des kortikalen Gefäßwiderstandes und für den Blutfluß in den Gefäßen der Hirnoberfläche. Ähnliche Feststellungen machten Fencel et al. (1968), wobei der CBF bei einem vorgegebenen arteriellen pCO_2 bei Azidose der Liquorflüssigkeit größer und bei Alkalose kleiner wurde. Zusätzlich postulierten sie: $\text{Liquor-pH} = \text{pH}$ der zerebralen interstitiellen Flüssigkeit. Harper und McDowall (1968) infundierten Hunden 2 %-ige Milchsäure und erreichten damit ein Blut-pH von 7,1 und einen pH-Abfall auf der Hirnoberfläche, konnten aber bei normokapnischen Tieren keine Änderung der Durchblutung der Hirnrinde erreichen.

Das Verhalten des CBF während chronischer respiratorischer Azidose untersuchte Agnoli (1968) an Katzen. Obwohl das Blut 8 bis 11 Stunden nach Versuchsbeginn noch azidotisch war, näherte sich der Liquor-pH-Wert und die Hirndurchblutung allmählich den Ausgangswerten. Betz (1965) konnte nachweisen, daß sich auch bei intermittierender Hyperkapnie - er setzte Katzen täglich für 4 bis 5 Stunden einer CO_2 -Luft-Atmosphäre mit 5 Vol-% CO_2 aus - der anfangs erhöhte CBF innerhalb von 14 Tagen normalisierte.

Wir haben bei unseren Tieren keine direkten Beobachtungen über die Hirndurchblutung durchgeführt. Unsere morphologi-

schen Ergebnisse machen es jedoch unwahrscheinlich, daß größere Störungen der Hirndurchblutung stattgefunden haben. Es fanden sich in keinen Fällen Zeichen für eine Destruktion von Hirngewebe. Allenfalls könnte die Vermehrung der unspezifischen Esterase in perivaskulären Zellen ein Hinweis dafür sein, daß Gewebsmaterial abgebaut wurde. Wenn dieses jedoch stattgefunden hat, so wohl kaum als Folge einer Mangeldurchblutung, da diese sich durch andere morphologische Zeichen manifestiert haben müßte.

Bemerkenswert in diesem Zusammenhang bleibt aber, daß keine Substanz einen so starken Einfluß auf die Hirndurchblutung hat wie das CO_2 . Angesichts dieser Tatsache ist es umso auffallender, daß die Folgen einer chronischen Hyperkapnie auf das Gehirn so gering sind. Wenn wir an dieser Stelle die Ergebnisse der morphologischen Untersuchungen vorwegnehmen, können wir sagen, daß auch eine mehrwöchige hochgradige Hyperkapnie zu keinen irreversiblen zerebralen Veränderungen führt. Wenn also auf der einen Seite die Kohlensäure eine so geringe schädliche Wirkung auf die Substanz des ZNS hat, bleibt es - von einem teleologischen Standpunkt aus - umso rätselhafter, warum die Wirkung des CO_2 auf die Hirndurchblutung so stark ist. Dies umso mehr, da Schwankungen der Sauerstoffversorgung des Gehirns in weit geringerem Maße zu kompensatorischen Veränderungen der Hirndurchblutung führen.

Fassen wir die bis hierher beschriebenen Ergebnisse der Forschungen über die Folgen der Hyperkapnie auf den Organismus zusammen, so ergibt sich, daß es eine Vielfalt von Wirkungen gibt. Es kommt zu Beeinflussungen der Bewußtseinslage, des Blutdruckes, der Atmung, der Hirndurchblutung und des Säure-Basenhaushaltes. Die Wirkung auf die Serumelektrolyte ist kontrovers.

Bis auf die Untersuchungen über die Folgen der respiratorischen Insuffizienz mit chronischer Hyperkapnie beschränken sich die Untersuchungen auf die akute Hyperkapnie. Trotzdem ergeben sich gewisse Parallelitäten zu unseren Experimenten. Dabei war am auffallendsten die Tatsache, daß das Allgemein-

befinden der Versuchstiere ganz erheblich durch die chronische Hyperkapnie gelitten hatte. Daß es nicht die Lebensbedingungen im Käfig waren, beweisen die Kontrolltiere. Darüberhinaus stand die eindeutige Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens mit Apathie und Gewichtsabnahme in auffallendem Gegensatz zu den unbedeutenden objektiven Befunden. Die Atemfrequenz hatte sich im Verlauf des Experimentes verändert, aber Säure-Basenhaushalt und Elektrolyte zeigten bis auf den erhöhten $p\text{CO}_2$, der zwangsläufig bestand, keine wesentlichen Alterationen. Insbesondere ergab sich keine wesentliche Veränderung der Kaliumkonzentration im Serum, so daß sich die Kaliumsubstitution, die wir bei einem Teil der Tiere durchführten, nachträglich als nicht notwendig erwies.

4.1.6. Elektroenzephalogramm

EEG-Veränderungen sind ätiologisch unspezifisch. Zusammenfassend gesehen gibt es folgende Antworten auf eine Schädigung der zerebralen Funktionen (Gibbs und Gibbs, 1971): Eine Dämpfung bewirkt eine Verlangsamung, und wenn sie stark ausgeprägt ist, eine Amplitudenabnahme der Hirnstromkurve. Eine Erregung der Hirnrinde hingegen führt zur Frequenzzunahme, und eine Reizung der Ganglienzellen zu paroxysmaler Aktivität ("spikes", "sharp waves" und besondere Typen von Anfallsentladungen). Bei allen höheren Tieren kann das EEG während des Wachstadiums generell als "slow voltage fast activity" (LVFA), während des Schlafes als "high voltage slow activity" (HVSA) charakterisiert werden (Klemm, 1969).

Das normale unbeeinflusste Hirnrinden-Elektroenzephalogramm des Kaninchens weist unter Ruhebedingungen neben vereinzelt langsamen Wellen (1 bis 3 Hz) mit hoher Amplitude schnellere Rhythmen von niedriger Spannung auf, die oft durch kurze Perioden von Spindelaktivität unterbrochen werden (Herz et al., 1961). Nach einem Weckreiz dominieren frequente Rhythmen mit kleineren Amplituden.

Milde Grade von Hyperkapnie bewirken zunächst im EEG einen Frequenzanstieg und eine Amplitudenerhöhung, klinisch korrelierend mit Hypermotilität und Hyperpnoe der Tiere (Klemm, 1969). Sehr hohe inspiratorische CO_2 -Konzentrationen lassen die EEG-Aktivität verschwinden. Betz und Mitarb. (1969) beobachteten bei Katzen nach einer Verlagerung zu langsamen Frequenzen einen vollständigen EEG-Potentialverlust bei einer inspiratorischen Kohlensäurekonzentration zwischen 50 und 70 Vol-%. Während dieser isoelektrischen Phase verringerte sich die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz. Nach einem initialen ATP-Anstieg wurde keine signifikante Veränderung der energiereichen Phosphate (ATP, Kreatinphosphat) gefunden, während der Laktat-Pyruvat-Quotient gegenüber dem Kontrollwert gesunken war. Binnen kurzer Zeit nach Versuchsende hatte sich das EEG unter Luft- oder Sauerstoffatmung wieder völlig normalisiert. Bei Experimenten von Cutler und Barlow (1966) mit Meerschweinchen traten Perioden von elektrischer Stille schon bei inspiratorischen CO_2 -Konzentrationen von 25 Vol-% auf - allerdings kombiniert mit kurzen Sequenzen von langsamen Wellen, die hohes Potential besaßen. Bei metabolischer Azidose mit pH-Werten unter 7,1, die durch Infusion von 0,1 N Salzsäure erzeugt wurde, zeigte das EEG hingegen keine Veränderung.

Norris und Pappius (1970) registrierten bei ihren Hyperkapnieversuchen mit 10 bis 20 Vol-% CO_2 in der Inspirationsluft im EEG eine Amplitudenabnahme und geringe oder fehlende Tendenz zur Frequenzverlangsamung; dazwischen waren Spindeln von niedriger Spannung und "sharp waves" gestreut. Meyer et al. (1967) zeichneten die Elektroenzephalogramme von narkotisierten Affen bei etwas geringeren Hyperkapniegraden (inspiratorischer CO_2 -Anteil von 20 % in 80 % O_2) auf und fanden ein Nachlassen der schnellen Aktivität bei Amplitudenabnahme und eine mäßige Vermehrung der langsamen Wellen vorwiegend im Theta-bereich. Während die Hirndurchblutung sich verdoppelte, änderte sich der zerebrale Sauerstoffverbrauch nicht signifikant. Deshalb vermuteten die Autoren, daß die Kohlensäure

nicht die oxydativen Enzyme beeinträchtigt, sondern daß die EEG-Veränderungen durch Eingriff des CO_2 in die Ionenverteilung an der Zellmembran bedingt sind.

Bei Katzen, die Swanson et al. (1958) bei verschiedenen Hyperkapniestufen untersuchten, ergaben sich divergierende Ergebnisse. Während das EEG der Tiere bei 7 Vol-% CO_2 in der Atemluft schnellere Wellen und niedrige Spannung zeigte, stellten sie bei 17 Vol-% CO_2 eine langsamere Frequenz und mäßig hohe Amplituden fest. Ähnliche Beobachtungen machte Schäfer (1963) an nicht narkotisierten Affen. Nach 10 Minuten Atmung von 30 Vol-% CO_2 fielen die Amplituden im gesamten Frequenzbereich des EEGs ab und die Spindeln (4 bis 6 pro Sek.) mit hohem Potential verschwanden; nun dominierten kleine, höher frequente Wellen, und es fiel ein stärkerer Asynchroniegrad auf. Der Autor deutete diese Veränderungen als typisches Aktivationsmuster und als Folge des stimulierenden Effektes der Kohlensäure auf die Hirnrinde. Die Affen zeigten während des dreißigminütigen Experimentes klinisch keine Narkosezeichen. Bei Schwellenmessungen der elektrischen Erregbarkeit stellte Schäfer für die motorische Hirnrinde eine progressiv ansteigende Auslöseschwelle mit steigender CO_2 -Konzentration fest, während die hypothalamischen Kerne sogar bei 30 Vol-% CO_2 im Vergleich zu den Normalbedingungen schneller erregbar waren. Er schloß daraus, daß die depressive Wirkung der Kohlensäure auf die Hirnrinde durch die kräftige Stimulation des Hypothalamus kompensiert wird, so daß im EEG der Hirnrinde ein Aktivationsmuster resultiert. Bei weiteren Versuchen mit Ratten und Metrazol-induzierten Krämpfen stieg die Anfallshäufigkeit unter 30 Vol-% CO_2 nach 10 Minuten auf ein Maximum an und fiel nach einer Stunde signifikant ab. Unter 10 Vol-% CO_2 war die Erregbarkeit nach 3 Stunden maximal und erreichte nach 26 Stunden einen signifikanten Abfall gegenüber der Ausgangsposition, was auf einen biphasischen Effekt der Kohlensäurewirkung auf das Gehirn hinweist.

Um die Wirkung von CO_2 bzw. von H^+ -Ionen auf das Gehirn herauszukristallisieren, infundierten Lubin und Price (1942) anästhesierten Katzen Salzsäure oder Na_2CO_3 intravenös. Bei kleinen pH-Änderungen, die zwar die Atmung beeinflussten, wurden die kortikalen Potentiale nicht gestört. Erst bei fast tödlichen Säure- oder Alkalidosen veränderte sich das EEG-Bild; bei Azidose verringerten sich die Amplituden und es erschienen schnellere Wellen (11 bis 16 pro Sek.).

Das EEG von Versuchspersonen, die CO_2 inhalieren, verhält sich ähnlich wie das von Tieren unter Hyperkapniebedingungen. Sieker et al. (1960) konnten bei einem inspiratorischen CO_2 -Anteil von 10 Vol-% in Luft eine niedrigere Spannung und höherfrequente Wellen in den Ableitungen feststellen.

Ein großes Kollektiv von 125 Patienten mit chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen oder chronischer Lungentuberkulose wurde von Otomo und Mikami (1965) untersucht. Ein charakteristischer Befund im EEG war eine diffuse Verlangsamung ohne bedeutende Asymmetrie und ohne Herdbild. Zwischen pathologischen Ableitungen und erhöhten arteriellen pCO_2 - und erniedrigten Blut-pH-Werten ließ sich eine signifikante Übereinstimmung herstellen. So fand sich oberhalb eines p_aCO_2 von 48 mm Hg kein normales EEG mehr.

Lamisse und Mitarb. (1970) versuchten bei Patienten mit akuter Exazerbation chronischer Lungenerkrankungen die psychischen und neurologischen Störungen mit den Blutgasanalysen und den EEG-Befunden zu korrelieren. Sie sahen eine größere Übereinstimmung des arteriellen pCO_2 -Wertes als des O_2 -Wertes mit dem Schweregrad der EEG-Veränderungen. In gleicher Weise waren die EEG-Aufzeichnungen bei dekompensierter respiratorischer Azidose stärker pathologisch verändert, als wenn der pH-Wert durch Anstieg des Standardbikarbonats kompensiert war. Die Autoren entwickelten eine EEG-Einteilung in vier Schweregrade. Im Stadium I war ein α -Grundrhythmus⁺)

vorhanden mit einigen isolierten oder spindelförmigen δ -Wellen⁺ und normaler α -Blockierung beim Augenöffnen. Im Stadium II bestand der Grundrhythmus vorwiegend aus γ -Wellen mit Vorkommen von gruppierten δ -Wellen und einer unvollkommenen Reaktion auf Öffnen der Augen. Beim Stadium III war die Reaktion auf Augenöffnen erloschen. Im Stadium IV bei Kranken im tiefen Koma war der physiologische Grundrhythmus vollkommen verschwunden und durch einen permanenten δ -Rhythmus, der keinerlei Reaktion zeigte, ersetzt.

Die Bedingungen, unter denen wir das EEG bei den Kaninchen abgeleitet hatten, waren nicht optimal, so daß die anschließende Auswertung sehr erschwert wurde. Das EEG vor der CO₂-Exposition wies in der Regel zwei übereinandergelagerte Frequenzen auf: Solche zwischen 4 und 6 Hz und solche knapp unter 10 Hz. Eine Frequenzanalyse der unter Hyperkapniebedingungen aufgezeichneten Elektroenzephalogramme wurde versucht, und sie ergab eine relative Amplitudenabnahme der höheren Frequenzen - also der um 10 Hz¹⁾. Jedoch waren die Ergebnisse durch den negativen Einfluß von Störfaktoren unsicher und können hier nur mit Vorbehalt betrachtet werden. Die Resultate stehen aber in Übereinstimmung mit einer Reihe der zitierten Ergebnisse anderer Autoren, die unter akuten Hyperkapniebedingungen eine "low voltage fast activity" beobachtet hatten (Swanson et al., 1958; Sieker et al., 1960).

⁺) Das Elektroenzephalogramm wird in folgende Frequenzbänder aufgeteilt (Mumenthaler, 1970):

Delta-Wellen	(δ)	1/2 bis 3	Schwingungen/Sek. (Hz)
Theta-	(θ)	4 bis 7	" "
Alpha-	(α)	8 bis 13	" "
Beta-	(β)	14 bis 30	" "

1) Für die Hilfe und Unterstützung danken wir Herrn Prof. Fischer / Klinikum Steglitz, Berlin

4.1.7. Blut-Hirn-Schranke

Die Natur der sog. Blut-Hirn-Schranke (BHS) ist noch nicht vollkommen geklärt. Der Name läßt zunächst ein rein morphologisches Prinzip vermuten. Dies wird unterstützt durch die Tatsache, daß die Blut-Hirn-Schranke nach Kälteapplikation auf das Gehirn oder bei Hirntumoren, wo pathologische Gefäße dominieren, gestört ist. Andere Autoren (Lüders, 1966; Bakay, 1968; Edström und Steinwall, 1961) betonen die physiologische Komponente der BHS, bei der ein fehlender aktiver Transport die Aufnahme von Substanzen aus dem Blut verhindert.

Durch die Elektronenmikroskopie konnte die Morphologie der Blut-Hirn-Schranke geklärt werden. Nach Ansicht von Cervos-Navarro (1964) kommen die Endothelzellen als einzige Struktur in Frage, die für die Schrankenfunktion verantwortlich sein kann - allerdings mit dem regulierenden Hirnparenchym, d.h. den Nerven- und Gliazellen, zu einer "aktiven Schranke" koordiniert. Hossmann und Mitarb. (1965) sehen die BHS in der intakten Einheit von Endothel, Basalmembran und perivaskulären Astrozytenfortsätzen des nervösen Gewebes. Die Kapillaren des Gehirns sind mit einem porenlosen Endothelschlauch ausgekleidet. Auf der dem Neuropil zugewandten Seite sind die Kapillaren von einer astrozytären Gliascheide umgeben. Hager (1964) betrachtet die Astroglia als ein "intrazelluläres Interstitium" des zentralnervösen Gewebes, das als wesentlicher Träger der BHS-Funktion den Flüssigkeits- und Stofftransport des ZNS reguliert.

Hossmann und Mitarb. (1965) interpretieren das Ödem, das nach einem experimentellen Hirntrauma auftritt, als funktionelle Störung der BHS, da keine primären Änderungen des morphologischen Substrates auftreten. Beim Rindenödem erfolgt eine Schwellung der Astroglia ohne Erweiterung der extrazellulären Spalten. Dem Marködem liegt ebenfalls eine Astrozytenschwellung zu Grunde, die aber von einer erhebli-

chen Erweiterung des extrazellulären Raumes begleitet ist. Für Pappas (1970) besteht die BHS aus zwei kontinuierlichen Lagen - den Endothelzellen und der Basalmembran. Durch Fusion der gegenüberliegenden endothelialen Zellmembranen werden die "tight junctions" oder "zonula" gebildet, die den extrazellulären Raum völlig obliterieren. Brightman et al. (1970) perfundierten das Ventrikelsystem von Mäusegehirnen mit künstlichem Liquor, der Peroxidase enthielt. Sie konnten zeigen, daß die Reaktionsprodukte der Peroxidase (ein elektronendichtes Protein) durch das Neuropil und die Basalmembran bis zwischen die Endothelzellen vorgedrungen war, wo sie abrupt durch die "tight junctions" gestoppt wurden.

Das funktionelle Konzept der Blut-Hirn-Schranke kann vorzugsweise durch Experimente unter pathologischen Bedingungen getestet und geklärt werden. Clemenson et al. (1957 und 1958) brachten Kaninchen für eine Zeitdauer von 2 bis 60 Minuten in Atmosphären mit 7,5 bis 30 Vol-% CO_2 -Anteil, nachdem die Tiere eine Trypanblaulösung injiziert bekommen hatten. Die Gehirne zeigten bei 30 % CO_2 bereits nach 3 - 5 Minuten eine Blaufärbung, während bei 20, 15 und 10 Vol-% CO_2 eine entsprechend längere Zeit benötigt wurde, um eine Durchlässigkeit der BHS zu erreichen. Bei 7,5 Vol-% CO_2 war innerhalb einer Stunde keine signifikante Anfärbung zu finden. Die Schrankenstörung war am ausgeprägtesten im Bereich des Hirnstammes. Eine rasche Reversibilität der hyperkapnischen Veränderungen konnte dadurch gezeigt werden, daß bei Trypanblau-Applikation einige Minuten nach CO_2 -Exposition nur noch geringe Farbstoffübertritte ins Gehirnparenchym nachzuweisen waren. Ähnliche Ergebnisse erhielten Cutler und Barlow (1966), die Meerschweinchen für 5 Minuten bis zu 8 Stunden mit einem CO_2 -Anteil von 10 und 25 % beatmeten. Sie fanden das intravasal verabreichte ^{125}I -Serumalbumin in Relation zu Expositionsdauer und Hyperkapniegrad vor allem in Dienzephalon und Hirnstamm lokalisiert, während Hirnrinde und Cerebellum ausgespart blieben. Bei 10 % CO_2 -Anteil als auch bei metabolischer Azidose, die durch Säureinfusion bewirkt wurde, konnte keine Penetration des Proteins beob-

achtet werden.

Bei unseren Versuchen war eine nennenswerte Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke für Evansblau nicht nachweisbar. Kleinere Übertritte, die allenfalls durch Fluoreszenzmikroskopie hätten nachgewiesen werden können, hat es jedoch möglicherweise gegeben. Wir haben diesen Test nicht gemacht, so daß wir darüber keine Aussage machen können. Andererseits bleibt es bemerkenswert, daß die BHS nicht in größerem Umfang gestört war. Der Widerspruch zu den Ergebnissen bei kurzdauernden Hyperkapnieversuchen, die von anderen Autoren meistens bevorzugt wurden, könnte dadurch erklärt werden, daß es bei chronischer Hyperkapnie zu einer Gewöhnung, d.h. Kompensation des Mechanismus kommt, der für die Aufrechterhaltung der BHS verantwortlich ist. Dieses erscheint durchaus plausibel, da wir annehmen müssen, daß die Blut-Hirn-Schranke eine vitale Bedeutung hat, bei deren Störung es kurzfristig zu erheblichen negativen Auswirkungen auf die Hirnfunktionen kommen muß.

4.2. Morphologische Veränderungen

Lichtmikroskopie, Histochemie, Elektronenmikroskopie

Bei der Beurteilung der licht- und elektronenmikroskopischen Befunde im Gehirn können wir uns praktisch nicht auf analoge Untersuchungen anderer Autoren beziehen, da es keine vergleichbaren Untersuchungen gibt. Bislang haben lediglich Bakay und Lee (1968) sowie Tanaka (1971) die Wirkung der Hyperkapnie auf die Feinstruktur des Gehirns untersucht. Sie haben jedoch die Hyperkapnieexposition lediglich auf einige Stunden geschränkt. Morphologische Untersuchungen über die Wirkung der chronischen Hyperkapnie gibt es nicht.

Unsere Versuche zeigen, daß die morphologischen Veränderungen nach chronischer Hyperkapnie keine irreversiblen Schä-

den anzeigen. Wir haben gefunden: Dunkle Nervenzellen, und im Elektronenmikroskop ein astrozytäres Ödem. Die histochemische Untersuchung ergab eine Zunahme der unspezifischen Esterase in den perivaskulären Zellen. Die Laktatdehydrogenase war in Astrozyten und Oligodendrogliazellen vermehrt. Die Anreicherung der unspezifischen Esterase in perivaskulären Zellen deutet wohl darauf hin, daß die Zahl der Makrophagen mit katabolen Enzymen vermehrt war. Jedoch handelt es sich dabei um eine geringe Veränderung gegenüber den Kontrolltieren. Möglicherweise bedeutet diese Zunahme der Makrophagen, daß doch einzelne Zellelemente im Gehirn zugrunde gegangen sind. Die elektronenmikroskopische Untersuchung hat jedoch Zellen im Zustand einer solchen Destruktion oder Abräumvorgänge nicht aufgedeckt. Wenn überhaupt vorgekommen, müssen also diese Destruktionen außerordentlich gering gewesen sein.

Die dunklen geschrumpften Nervenzellen sind als völlig unspezifischer Befund zu interpretieren. Wir haben sie in der gleichen Häufigkeit bei den Kontrolltieren gefunden. Nach den Untersuchungen von Cammermeyer (1961) handelt es sich ohnehin um postmortale Veränderungen.

Anders das Ödem: Die perivaskuläre Betonung, die intakte astrozytäre Membran und die relative Elektronendichte der geschwellenen astrozytären Fortsätze sprechen eindeutig dafür, daß es sich dabei um ein intravital entstandenes Phänomen handelt. Auch die Zunahme der LDH-Aktivität beweist ein intravital entstandenes Hirnödem (Adams, 1965; Ras-musen und Klatzo, 1969). Dieses Ödem kann jedoch kaum kurzfristig vor dem Tode entstanden sein, sondern muß direkte Folge der Hyperkapnie gewesen sein. Eine wesentliche Störung der Blut-Hirn-Schranke haben wir nicht gesehen, so daß ein Versagen der Sperrfunktion der BHS nicht als Ursache des Ödems betrachtet werden kann. Wir nehmen an, daß die Wirkung der CO_2 -Spannung auf den Elektrolythaushalt oder auf die Membranfunktionen zu der Astrozytenschwellung geführt hat.

Angesichts dieser diskreten morphologischen Veränderungen ist noch einmal zu betonen, daß die erheblichen Verhaltensstörungen der Tiere in eigenartigem Kontrast zu der Irrelevanz der Veränderungen steht. Wir möchten daraus schließen, daß die morphologischen und physiologischen Abweichungen, die sich bei chronischer Hyperkapnie entwickeln, im Grunde reversibler Natur sind. Für die schwere Verhaltensstörung der Tiere läßt sich am ehesten die hypnotische Wirkung der Kohlensäure verantwortlich machen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Kaninchen wurden einer langdauernden mittelgradigen Hyperkapnie (7 Wochen bei einem inspiratorischen CO_2 -Anteil von 10 Vol-%) unterzogen. Es wurde untersucht, zu welchen pathophysiologischen und morphologischen Veränderungen die chronische CO_2 -Exposition hinsichtlich des Zentralnervensystems führt.

Wir erhielten folgende Ergebnisse:

1. Der allmählich gesteigerte inspiratorische CO_2 -Anteil in der Atemluft bewirkte bei den Tieren zunächst einen Anstieg der motorischen Aktivität und der Atemfrequenz und führte später auf dem Plateau von 10 % CO_2 zu Apathie, Abfall der Atemfrequenz und verminderter Nahrungsaufnahme mit Gewichtsverlust.
2. Die Auswirkung der chronischen Hyperkapnie auf das Elektroenzephalogramm resultiert in einer Dämpfung der Hirnrindenpotentiale: Es war eine generelle Amplitudenabnahme zu beobachten mit einem Schwerpunkt im Bereich um 10 Hz.
3. Während andere Autoren bei akuter Hyperkapnie eine Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke für Farbstoffe feststellen konnten, ließ sich bei unserem Experiment kein makroskopisch sichtbarer Übertritt von Evansblau in das Hirnparenchym nachweisen.
4. Bei der lichtmikroskopischen Untersuchung des Gehirns fielen dunkle Nervenzellen auf, die aber in der gleichen Häufigkeit bei den Kontrolltieren vorkamen und deswegen als unspezifischer Befund gewertet werden müssen.
5. Die histochemischen Untersuchungen ergaben bei den Hyperkapnietieren eine geringe Zunahme der Aktivität der unspezifischen Esterase in den perivaskulären Zellen, was

einen Hinweis auf eine vermehrte Zahl von Makrophagen mit katabolen Enzymen bedeutet. Weiter war die Laktatdehydrogenase in Astro- und Oligodendroglia verstärkt nachweisbar. Diesen Enzymanstieg findet man bei intravital entstandenem Hirnödem.

6. Die elektronenmikroskopisch feststellbaren Veränderungen nach chronischer Hyperkapnieexposition konnten nur in der grauen Substanz des Kaninchenhirns beobachtet werden. Dort fanden sich dunkle geschrumpfte Nervenzellen neben völlig intakten Neuronen. Dieser Befund konnte auch bei den Kontrolltieren in gleichen Ausmaßen erhoben werden. Dagegen trat die Ödematisierung der Astrozytenfortsätze, die im Neuropil und besonders deutlich im perikapillären Bereich lokalisiert war, nur bei den Hyperkapnietieren auf. Doch diese Gewebereaktion muß als reversibles Phänomen angesehen werden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- ADAMS, C.W.M.: Disorders of Neurones and Neuroglia.
In: Neurohistochemistry. Ed.: C.W.M. Adams
Elsevier Publishing Company Amsterdam, London,
New York 1965, S.403 ff
- AGNOLI, A.: Adaption of CBF During Induced Chronic Normoxic
Respiratory Acidosis. Scand. J. Lab. Invest. 22,
Suppl. 102, S. VIII:D (1968)
- ALBERTI, E., HOYER, S., HAMER, J., STOECKEL, H., PACKSCHIESS, P.,
WEINHARDT, F.: The Effect of Carbon Dioxide on
Cerebral Blood Flow and Cerebral Metabolism in Dogs.
Br. J. Anaesth. 47, 941 (1975)
- BAKAY, L.: Changes in Barrier Effect in Pathological States.
In: Progress in Brain Research, Vol. 29, 315 (1968)
- BAKAY, L., LEE, C.: The Effect of Acute Hypoxia and of Hyper-
capnia on the Ultrastructure of the Central Nervous
System. Brain 91, 697 (1968)
- BARKA, T.: A Simple Azo-Dye Method for Histochemical Demon-
stration of Acid Phosphatase.
Nature (London) 187, 248 (1960)
- BETZ, E.: Adaption of Regional Cerebral Blood Flow in Animals
Exposed to Chronic Alterations of pCO_2 and pO_2 .
Acta Neurol. Scand. 63-65, Suppl. 14, 121 (1965)
- BETZ, E., HEUSER, D.: Cerebral Blood Flow During Changes of
Acid-Base Equilibrium of the Brain.
J. Appl. Physiol. 23, 726 (1967)
- BETZ, E., KNEBEL, U., NEUMANN, G., NGUYEN-DUONG, H.: Effects of
High Concentrations of CO_2 on Cerebral Metabolism
and EEG Activity. In: Cerebral Blood Flow. S.219 ff
Ed.: Brock, M., Fieschi, C.
Springer Berlin, Heidelberg, New York 1969
- BLEICH, G.L., BERKMAN, P.M., SCHWARTZ, W.B.: The Response of
Cerebrospinal Fluid Composition to Sustained
Hypercapnia. J. Clin. Invest. 43, 11 (1964)
- BRIGHTMAN, M.W., KLATZO, I., OLLSON, Y., REESE, T.S.: The Blood-
Brain Barrier to Proteins under Normal and Patho-
logical Conditions. J. Neurol. Sci. 10, 215 (1970)
- BÜHLMANN, A.A., ROSSIER, P.H., in: Klinische Pathophysiologie
der Atmung. Springer Berlin, Heidelberg, New York
1970
- CAMMERMEYER, J.: The Importance of Avoiding "Dark" Neurons
in Experimental Neuropathology.
Acta Neuropath. 1, 245 (1961)

- CERVOS-NAVARRO, J.: Die Bedeutung der Elektronenmikroskopie für die Lehre vom Stoffaustausch zwischen dem Zentralnervensystem und dem übrigen Körper. Dtsch. Z. Nervenheilk. 186, 209 (1964)
- CLEMEDSON, C.J., HARTELIUS, H., HOLMBERG, G.: Carbon Dioxide and the Blood-Brain Barrier. Acta Physiol. Scand. 42, Suppl. 145, 30 (1957)
- CLEMEDSON, C.J., HARTELIUS, H., HOLMBERG, G.: The Influence of Carbon Dioxide Inhalation on the Cerebro-vascular Permeability to Trypan Blue. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 42, 137 (1958)
- COMROE, J.E., FORSTER, E., DUBOIS, A.B., BRISCOE, W.A., CARLSEN, E., in: Die Lunge. Schattauer Verlag Stuttgart 1968
- CUTLER, R.W.P., BARLOW, C.F.: The Effect of Hypercapnia on Brain Permeability to Protein. Arch. Neurol. 14, 54 (1966)
- DAVIS, B.J., ORNSTEIN, L.: High Resolution Enzyme Localisation with a New Diazo Reagent, "Hexazonium Paraoaniline". J. Histochem. Cytochem. 7, 297 (1959)
- FENCL, V., VALE, J.R., BROCH, J.R.: Cerebral Blood Flow and Pulmonary Ventilation in Metabolic Acidosis and Alkalosis. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 22, Suppl. 102, S. VIII:B (1968)
- EDSTRÖM, R., STEINWALL, O.: The Blood-Brain Barrier Phenomenon. The Relative Importance of Permeability and Cellular Transport Mechanism. Acta Neurol. Scand. 37, 1 (1961)
- ERBSLÖH, F.: Das Zentralnervensystem bei Krankheiten des Herzens und der Lunge. S. 1380
In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. XIII/2, Ed. W.Scholz
Springer Berlin, Göttingen, Heidelberg 1958
- GEISLER, L.S., ROST, H.-D.: In: Hyperkapnie
Thieme Verlag Stuttgart 1972
- GIBBS, F.A., GIBBS, E.L., in: Elektroenzephalographie
Ed.: H. Künkel G.Fischer Verlag Stuttgart 1971
- GOLDBERG, M.A., BARLOW, C.F., ROTH, L.J.: The Effects of Carbon Dioxide on the Entry and Accumulation of Drugs in the Central Nervous System. J. Pharmacol. Exptl. Ther. 131, 308 (1961)
- GOLDBERG, M.A., BARLOW, C.F., ROTH, L.J.: Abnormal Brain Permeability in CO₂ Narcosis. Arch. Neurol. 2, 498 (1963)
- GOMORI, G., in: Microscopic Histochemistry
University Press Chicago 1952

- GOTTSTEIN, U.: Physiologie und Pathophysiologie des Hirnkreislaufes. Med. Welt 15, 715 (1965)
- GOTTSTEIN, U., BERNSMIEIER, A., FRUHMANN, G.: Die Wirkung der Sauerstofftherapie auf den Hirnkreislauf von Lungengesunden und Kranken mit chronisch respiratorischer Insuffizienz. Klin. Wschr. 42, 607 (1964)
- HAGER, H.: Die feinere Cytologie und Cytopathologie des Nervensystems. Veröffentl. Morphol. Pathol. 67 G. Fischer Verlag Stuttgart 1964
- HALDANE, J. S., PRIESTLEY, J. G.: The Regulation of the Lung Ventilation. J. Physiol. (London) 32, 225 (1905)
- HARPER, A. M., McDOWALL, D. G.: The Relationship Between Regional Cerebral Blood Flow and the Extracellular pH of the Brain. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 22, Suppl. 102, S. VIII:G (1968)
- HERZ, A., KRUP, P., MONNIER, M.: Über die Wirkung von ACTH und Steroidhormonen auf die elektrische Aktivität des Gehirns. Pflügers Arch. Ges. Physiol. 272, 442 (1961)
- HESS, R., SCARPELLI, D. G., PEARSE, A. G. E.: Cytochemical Localisation of Pyridine Nucleotide-Linked Dehydrogenases. Nature (London) 181, 1531 (1958)
- HOCHWALD, G. M., MALHAN, C., BROWN, J.: Effect of Hypercapnia on CSF Turnover and Blood-CSF Barrier to Protein. Arch. Neurol. 28, 150 (1973)
- HOSSMANN, K. A., SCHRÖDER, M., WECHSLER, W.: Das morphologische Substrat der Bluthirnschranke unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Verh. d. Dt. Ges. f. Path. 49, 350 (1965)
- JULICH, H.: Die Veränderungen der Erregbarkeit des Atemzentrums mit einem Beitrag zur Methodik der Erregbarkeitsbestimmungen. Z. Ges. Exp. Med. 117, 539 (1951)
- KETY, S. S., SCHMIDT, C. F.: The Determination of Cerebral Blood Flow in Man by Use of Nitrous Oxide in Low Concentrations. Am. J. Physiol. 143, 53 (1945)
- KETY, S. S., SCHMIDT, C. F.: The Nitrous Oxide Method for the Quantitative Determination of Cerebral Blood Flow in Man: Theory, Procedure And Normal Values. J. Clin. Invest. 27, 476 (1948a)
- KETY, S. S., SCHMIDT, C. F.: The Effects of Altered Arterial Tensions of Carbon Dioxide and Oxygen on Cerebral Blood Flow and Oxygen Consumption of Normal Young Men. J. Clin. Invest. 27, 484 (1948b)
- KLEMM, W. R.: Animal Electroencephalography. Acad. Press new York, London 1969

- KRÜCK, F.: Säure-Basen-Haushalt. Auswirkungen der Azidose auf Organfunktionen. In: Klinische Pathophysiologie. Ed.: Siegenthaler, W. Thieme Verlag Stuttgart 1970
- LAMISSE, F., GAUTIER, J., KIFFER, A., ROUZAUD, M.: Les Encéphalopathies Respiratoires. La Presse Médicale 78, 1925 (1970)
- LOESCHKE, H.H.: Regulation der Atmung. Pflügers Arch. Ges. Physiol. 281, 7 (1964)
- LUBIN, A.J., PRICE, J.C.: The Effect of Alkalosis and Acidosis on Cortical Electrical Activity and Blood Flow. J. Neurophysiol. 5, 261 (1942)
- LÜDERS, D.: Der Einfluß von Röntgenbestrahlung und Natriumdehydrochlorat auf die Blut-Hirn-Schranke: Tierexperimentelle Ergebnisse der Gamma-Enzephalographie. Arzneimittelforsch. 16, 206 (1966)
- McQUARRIE, D.G.: A Kinetic Concept of Carbon Dioxide Narcosis. Ann. Thorac. Surg. 4, 205 (1967)
- MEYER, J.S., SAKAMOTO, K., AKIYAMA, M., YOSHIDA, K., YOSHITAKE, S.: Monitoring Cerebral Blood Flow, Metabolism and EEG. Electroenc. Clin. Neurophysiol. 23, 497 (1967)
- MUMENTHALER, M.: Neurologie für Ärzte und Studenten. S. 60 ff G.Thieme Verlag Stuttgart 1970
- NAGENDRA, A.S., KOHIYAR, F.N.: EEG in Chronic Pulmonary Insufficiency. Neurol. India 16, 51 (1968)
- NORRIS, J.W., PAPPUS, H.M.: Cerebral Water and Electrolytes. Effect of Asphyxia, Hypoxia, and Hypercapnia. Arch. Neurol. (Chic.) 23, 248 (1970)
- NOVIKOFF, A.B., MASEK, B.: Survival of Lactic Dehydrogenase and DPNH-Diaphorase Activities after Formol-Calcium Fixation. J. Histochem. Cytochem. 6, 217 (1958a)
- NOVIKOFF, A.B., HAUSMAN, D.H., PODBER, E.: The Localisation of Adenosine Triphosphatase in Liver: in situ Staining and Cell Fractionation Studies. J. Histochem. Cytochem. 6, 61 (1958b)
- OTIS, A.W.: The Work of Breathing. In: Handbook of Physiology. Sect. III Washington 1964
- OTOMO, E., MIKAMI, R.: Clinical Studies on the Relationship of the Electroencephalogram to pH and pCO₂ in Arterial Blood. Neurology 15, 1063 (1965)
- PADYKULA, H.A., HERMAN, E.: Factors Affecting the Activity of Adenosine Triphosphatase and other Phosphatases as Measured by Histochemical Techniques. J. Histochem. Cytochem. 3, 161 (1955a)
- PADYKULA, H.A., HERMAN, E.: The Specificity of the Histochemical Method for Adenosine Triphosphatase. J. Histochem. Cytochem. 3, 170 (1955b)

- PAPPAS,G.D.: Some Morphological Considerations of the Blood-Brain Barrier. *J. Neurol. Sci.* 10, 241 (1970)
- PEARSE,A.G.E.: Histochemistry. Theoretical and Applied. S. 1344 f. Churchill London 1961
- POLAK,A., HAYNIE,G.D., HAYS,R.M., SCHWARTZ,W.B.: Effects of Chronic Hypercapnia on Electrolyte and Acid-Base Equilibrium. I. Adaption. *J. Clin. Invest.* 40, 1223 (1961)
- PRICE,H.L.: Effects of Carbon Dioxide on Cardiovascular System. *Anesthesiology* 21, 652 (1960)
- QUADBECK,G.: Physiologie und Pathologie der Blut-Hirn-Schranke. *Hippokrates* 38, 45 (1967)
- RASMUSSEN,L.E., KLATZO,I.: Protein and Enzyme Changes in Cold Injury Edema. *Acta Neuropath. (Berl.)* 13, 12 (1969)
- REIVICH,M.: Arterial pCO_2 and Cerebral Hemodynamics. *Amer. J. Physiol.* 206, 25 (1964)
- SCHÄFER,K.E.: Der Einfluß eines langdauernden Aufenthaltes in 3 % CO_2 auf die Hirnaktionsströme. *Pflügers Arch. Ges. Physiol.* 251, 726 (1949a)
- SCHÄFER,K.E.: Die Beeinflussung der Psyche und der Erregungsabläufe im peripheren Nervensystem unter langdauernder Einwirkung von 3 % CO_2 . *Pflügers Arch. Ges. Physiol.* 251, 716 (1949b)
- SCHÄFER,K.E.: Atmung und Säure-Basen-Gleichgewicht bei langdauerndem Aufenthalt in 3 % CO_2 . *Pflügers Arch. Ges. Physiol.* 251, 689 (1949c)
- SCHAEFER,K.E.: The Effects of CO_2 and Electrolyte Shifts on the Central Nervous System. In: Selective Vulnerability of the Brain in Hypoxemia. S. 101 ff. Ed.: Schade,J.P., McMenemey,W.H. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1963
- SCHLOERB,P., KING,Ch.R., KERBY,G., RUTH,W.E.: Potassium Depletion in Patients with Chronic Respiratory Failure. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 102, 53 (1970)
- SCHWAB,M., KÜHNS,K.: Die Störungen des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels. Springer Berlin, Heidelberg 1959
- SECHZER,P.H., EGBERT,L.D., LINDE,H.W., COOPER,D.Y., DRIPPS,R.D., PRICE,H.L.: Effect of CO_2 Inhalation on the Arterial Pressure, ECG and Plasma Catecholamines and 17-OH Corticosteroids in Normal Man. *J. Appl. Physiol.* 15, 454 (1960)
- SIEKER,H.O., DURHAM,N.C., WILSON,W.P.: Electroencephalographic and Biochemical Changes in Acute Hypoxia and Hypercapnia. *Arch. Neurol.* 5, 704 (1960)
- SPANNHOF,L.: Einführung in die Praxis der Histochemie. S. 122 ff. G.Fischer Verlag Jena 1967

- SWANSON, A.G., STAVNEY, L.S., PLUM, F.: Effects of Blood pH and Carbon Dioxide on Cerebral Electrical Activity. *Neurol.* 8, 787 (1958)
- TANAKA, R.: Effect of Hypercapnia on the Vascular Permeability of the Brain. *Brain Nerve (Tokyo)* 23, 487 (1971)
- ULMER, W.T., REICHEL, G.: Die Atemregulation bei chronisch-obstruktiven Ventilationsstörungen. *Med. Thor.* 24, 338 (1967)
- VALERO, A., ALROY, G., STEIN, A.: Cerebrospinal Fluid Glutamine, Blood-CSF Acid Base Balance and Their Relations to Neurologic Symptoms in Chronic Hypercapnia. *Respiration* 28, 137 (1971)
- WINTERSTEIN, H.,
Acta Physiol. Lat. Amer. 2, 194 (1953)
- WOODBURY, D.M., KARLER, R.: The Role of Carbon Dioxide in the Nervous System. *Anaesthesiology* 21, 686 (1960)

Herrn Prof. Dr. J. Cervós-Navarro danke ich für
die Ermöglichung der Doktorarbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Frank
Matakas für die Überlassung des Themas, für seine
fachlichen Ratschläge und seine wertvollen Hilfen
bei der Durchführung der Arbeit.

Weiterhin bedanke ich mich im Institut bei Frau
Iser-Kube und bei allen denjenigen, die mich
unterstützt haben.

Lebenslauf

Am 15. Februar 1948 Geburt als Sohn des Werkmeisters Josef Birkle und seiner Ehefrau Kunigunde Birkle, geb. Kerler, in Eppishausen.

Von 1954 - 1958 Besuch der Volksschule in Eppishausen, von 1958 - 1967 Besuch des Humanistischen Gymnasiums in Kempten und Erlangung des Reifezeugnisses.

Im Wintersemester 1967/68 Aufnahme des Medizinstudiums an der Universität Erlangen - Nürnberg. Ablegung des Vorphysikums im Sommersemester 1968 und des Physikums im Wintersemester 1969/70. Fortsetzung des Medizinstudiums im Sommersemester 1970 an der Universität Wien und ab Wintersemester 1970/71 an der Freien Universität Berlin. Im Sommersemester 1973 dort Abschluß mit dem Staatsexamen.

Ab 1.12.1973 Medizinalassistententätigkeit auf der Internen Abteilung des Klinikum Steglitz, am Institut für Neuropathologie der Freien Universität Berlin und auf der Chirurgischen Abteilung des Rittberg-Krankenhauses in Berlin.

Am 18.12.1973 Eheschließung mit Elisabeth Kleber.

Am 14.12.1974 Approbation als Arzt. Seit dem 1.1.1975 als Assistenzarzt auf der Inneren Abteilung des Städtischen Wenckebach-Krankenhauses.

